IV CONGRESSO NAZIONALE
PER LE MALATTIE DEL LAVORO (MALATTIE PROFESSIONALI)
ROMA 8-11 GIUGNO 1913

LE ALTERAZIONI DEL SANGUE
DI ORIGINE PROFESSIONALE

Relazione del Prof. LUIGI FERRANNINI
Incaricato per l'insegnamento delle Malattie da Lavoro
nella R. Università di Napoli.

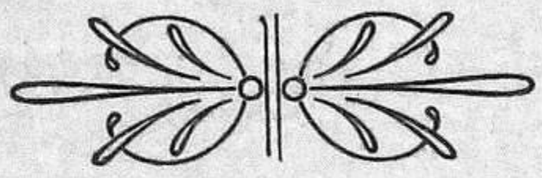
ROMA
TIPOGRAFIA EDITRICE NAZIONALE
Via Gregoriana, 9
1913

IV CONGRESSO NAZIONALE
PER LE MALATTIE DEL LAVORO (MALATTIE PROFESSIONALI)
ROMA 8-11 GIUGNO 1913

LE ALTERAZIONI DEL SANGUE
DI ORIGINE PROFESSIONALE

Relazione del Prof. LUIGI FERRANNINI

Incaricato per l'insegnamento delle Malattie da Lavoro nella R. Università di Napoli.



ROMA
TIPOGRAFIA EDITRICE NAZIONALE
Via Gregoriana, 9
1913

Le alterazioni del sangue di origine professionale

Relazione del Prof. LUIGI FERRANNINI.

L'importanza degli studî ematologici, che negli ultimi tempi hanno assunto maggior lena dai nuovi e più perfezionati metodi di osservazione e dalle ricerche più minute, s'impone da un pezzo nei nostri lavori e nelle nostre riunioni, nelle quali sempre si portò larga messe di osservazioni ematologiche, e nel 1909 si cominciò ad affrontare nel suo complesso l'argomento con una relazione « sui nuovi studî ematologici in rapporto con le malattie del lavoro », che il Biondi, cui deve tanto questo capitolo di studî, svolse specialmente nel campo della tossicologia del lavoro. La sua magistrale relazione, come tutte le cose belle, acuì ad accrebbe il desiderio; ed il Comitato ordinatore di questo Congresso ha posto quindi il tema in tutta la sua vastità: *Le alterazioni del sangue di origine professionale*. Di esso ciò che riguarda le indagini serologiche sarà trattato dal prof. Biondi, ciò che riflette le alterazioni morfologiche sarà esposto da me.

Troppo tempo, per vero, noi siamo stati a considerare i fenomeni più comuni e più impressionanti come espressione unica di alcune azioni morbose, e specialmente delle azioni tossiche; senza punto indagare — e forse non ne avevamo i mezzi adeguati — in quel lavorìo preparatorio silente subdolo insidioso, che sempre precede e prepara le manifestazioni eclatanti conclamate o grossolane. In patologia del lavoro, come in patologia generica, conoscevamo le forme morbose costituite già nella interezza e completezza dei loro elementi; ma ignoravamo del tutto i primi passi del male, i suoi primi assalti, le prime conseguenze della sua aggressione, quei primi sintomi, che, se sono necessarî a conoscersi in patologia generica per stabilire una terapia veramente efficace, sono indispensabili a conoscersi in patologia professionale per la maggiore importanza e per la opportuna applicabilità delle norme profilattiche.

Fu per ciò che io spinsi, già alcuni anni fa, parecchi giovani ad indagare le prime ed occulte alterazioni che possono produrre nel sangue varî momenti patogeni di origine professionale, dei quali riconoscevamo solo, e a fatto compiuto, il risultato delle più grossolane

devastazioni. Diedi così la spinta ad una serie di lavori, che ebbero fortuna ed incontrarono simpatica accoglienza.

E più largo contributo di nuove ricerche avrei desiderato ancora di portare oggi, riferendo su questo soggetto al quale sento di aver dedicato un po' d'amore che mi lusingo fruttifero. Ma il breve tempo lasciato al lavoro dei relatori, per giunta in un periodo dell'anno in cui è massima l'attività didattica ed ospedaliera dei nostri istituti, troppi desiderî ha sfrondati e molti propositi soffocati; per cui la relazione d'oggi, più che un complesso di contributi nuovi, sarà forse il punto di raccolta donde converrà che prendano le mosse le ricerche future.

***

A produrre alterazioni del sangue, come qualsiasi stato morboso, il lavoro può intervenire in diversi modi:

1° Per esagerazione del lavoro sia fisico sia intelettuale, esagerazione che può riguardare la continuità o l'intensità del lavoro stesso, può essere cioè lavoro protratto o sforzo, ed in tutti due i casi si traduce come strapazzo;

2° per la posizione di lavoro o i movimenti speciali o metodicamente ripetuti che il lavoro richiede;

3° per lo speciale ambiente di lavoro, in cui condizioni fisiche chimiche biologiche e morali possono esercitare diverse e svariate azioni morbigene;

4° per il materiale di lavoro, che può agire per sè stesso come elemento tossico o per altri agenti morbigeni — specialmente infettivi — che occasionalmente può trasportare.

1. L'ESAGERATO LAVORO.

L'esagerato lavoro, sia come lavoro protratto sia come lavoro intensificato, l'eccesso di fatica, è la forma più comune sotto la quale il lavoro può esplicare un'azione morbigena.

Le aumentate esigenze della vita hanno spinto tutte le classi, intellettuali ed operaie, a raddoppiare e triplicare la propria attività per sopperire ai nuovi e sempre crescenti bisogni. I lavoratori del pensiero, davanti a difficoltà sempre maggiori che nel passato e con un avvenire sempre più difficile a raggiungere, son costretti a sobbarcarsi fin dai primi anni a sforzi mentali superiori all'età allo sviluppo organico e perfino alla capacità di un individuo adulto e ben costituito; dall'altra parte gli operai, di fronte alla spietata concorrenza, alle maggiori esigenze dei padroni e del pubblico e al maggior costo della vita, per niente si risparmiano; e perfino le donne ed i bambini s'immolano con fatiche, alle quali non sono adatti. E gli effetti dell'eccesso di lavoro si hanno nei diversi organi, nell'organismo in toto, e perfino nella prole. Lo esaurimento nervoso, che è diventato la caratteristica dell'epoca nostra, è legittimo figlio dell'iperlavoro.

Fatica intellettuale e fatica fisica, pertanto, possono divenire cause di alterazioni della crasi sanguigna.

Iperlavoro mentale. — A. Graziani ha potuto notare importanti modificazioni del sangue per effetto del lavoro mentale esagerato, e sopratutto una diminuzione di emoglobina senza alcuna modificazione del numero dei globuli rossi, ed un aumento della resistenza minima per esagerata distruzione dei globuli meno resistenti ad opera di sostanze tossiche derivanti dal lavoro cerebrale: queste alterazioni diventano assai più cospicue quando con lo strapazzo mentale cooperano le preoccupazioni, come accade, ad esempio, durante il periodo di preparazione agli esami. E sono abbastanza note le impressionanti statistiche dei casi di anemia cloroanemia epistassi, che si hanno tra gli scolari e che costituiscono tutta una ricca letteratura.

Iperlavoro muscolare. — Più cospicue ancora sono le alterazioni del sangue, che si hanno per effetto della fatica muscolare.

L'esercizio moderato fa aumentare l'attività di riduzione dell'ossiemoglobina, mentre l'affaticamento la fa diminuire. Il cammino, il ciclismo, la scherma, quindi, la fanno aumentare, se l'esercizio è modico; la fanno diminuire, se la fatica è eccessiva. Essa aumenta già di 1-2/10 in seguito a semplici sforzi, quali quelli occorrenti per una serie di 40 pressioni con la mano sul dinamometro. Di tre persone che salirono a piedi sulla torre Eiffel due presentarono aumento dell'attività di riduzione dell'ossiemoglobina, che invece diminuì nell'altra che solo ebbe stanchezza ed affanno per la fatica. Lo stesso è a dirsi per la quantità dell'ossiemoglobina: essa aumenta per effetto dell'esercizio fisico, a patto che questo non arrivi fino alla stanchezza. È noto come in seguito ad intensa fatica si abbia spesso emoglobinuria, e Manca ha dimostrato che per effetto della fatica muscolare aumenta quasi sempre, e mai diminuisce, la resistenza dei globuli rossi, sebbene l'aumento non sia eguale e costante verso tutte le soluzioni saline adoperate. Larrabec ha visto che gli esercizî violenti producono una leucocitosi polinuclare; Wetzel, invece, per effetto del lavoro muscolare ha trovato diminuzione del numero degli eritrociti senza alcuna variazione numerica dei leucociti; mentre, sotto la mia direzione, Scalfati negli animali affaticati con la ruota ha trovato notevole leucocitosi seguìta poi da leucopenìa senza variazione del numero degli eritrociti. De Sandro in cani conigli e cavie affaticati con la corrente faradica ha trovato diminuito nel sangue periferico il numero dei leucociti, senza alcuna notevole modificazione della formola leucocitaria; ed ultimamente Palmulli nei cani affaticati col tapis roulant ha trovato aumento dell'emoglobina e del valore globulare, lieve diminuzione degli eritrociti con piccolo aumento delle emazie a sostanza granulo-filamentosa, sensibile aumento dei leucociti specialmente dei polinucleati neutrofili e un po' anche dei grandi mononucleati. Ciò dimostra come varî la reazione ematica anche in rapporto al genere di lavoro e al grado di affaticamento. Per la stessa ragione forse mentre Scalfati ha visto che per effetto dell'affaticamento si ha una diminuzione della coagulabilità del sangue

negli animali affaticati con la ruota; in alcune ricerche che più recentemente ho fatte eseguire a CARPENTIERI sugli animali affaticati col tapis roulant la coagulabilità del sangue risulterebbe aumentata. Il CARPENTIERI nei suoi animali ha trovato anche diminuita la resistenza globulare e la alcalinità del sangue ed aumentata l'attività catalitica dopo la fatica.

GUERINI ha potuto dimostrare nel siero di sangue di animali affaticati la presenza di sostanze che inibiscono la fagocitosi leucocitaria. Secondo TULLIO l'ammoniaca contenuta nel sangue durante il lavoro muscolare è più abbondante che durante il riposo.

2. LA POSIZIONE DI LAVORO.

L'incomoda posizione di lavoro ed i movimenti speciali o metodicamente ripetuti, che parecchi mestieri richiedono, determinano delle deformità scheletriche e delle impotenze muscolari, le quali, oltre ad essere vere infermità per se stesse, favoriscono talvolta l'insorgenza e la localizzazione di altre malattie; ma possono influire sul sangue assai poco, e solamente per via indiretta quando, sopratutto per una posizione incomoda ed anche per alcuni speciali movimenti, viene ostacolata o resa difficile l'ematosi.

3. L'AMBIENTE DI LAVORO.

L'ambiente di lavoro, piuttosto, ha per noi una importanza maggiore. Esso per alcuni mestieri è del tutto caratteristico e tale da influire notevolmente sulle condizioni di vita dei lavoratori. Basterà ricordare l'ambiente sotterraneo delle miniere, quello delle fonderie a causa delle fornaci ardenti, quello dei risajoli esposti al sole e alla pioggia e con le gambe nell'acqua, quello degli ospedali per medici ed infermieri, quello in genere dei grandi laboratorî e degli ufficî ove per l'agglomerarsi di tante persone si respira sempre un'aria viziata e spesso anche infetta. Io non posso qui passare in rassegna tutte le diverse e speciali condizioni dell'ambiente di lavoro, che assai spesso agiscono insieme, ed i differenti modi secondo i quali ciascuno di essi può agire sul sangue.

L'aria confinata, l'eccessiva umidità, la bassa temperatura, le sgradevoli esalazioni dei bozzoli — ad esempio — congiurano insieme, secondo CORRENTI, a produrre uno stato anemico nelle filatrici di seta. Ed egualmente ad un complesso di fattori d'ambiente, e sopratutto all'aria confinata, è dovuta un'anemia banale e leggiera che D'AUBER DE PEYRELONGUE ha riscontrato nel personale addetto alla telegrafia senza fili a bordo delle navi da guerra. Non certo meno complesse sono le condizioni che concorrono a procurare l'anemia montana o tabe metallurgica di BROCKMANN, una speciale forma di anemia attribuita al lavoro nelle miniere. La malattia comincia nei soggetti giovani con i sintomi dell'anemia e decorre poi fino al ma-

rasma senile. La essenza di essa consisterebbe in una ostacolata emopojesi ed in una ossidazione deficiente per insufficiente assunzione di ossigeno. L'aria delle miniere, già per se stessa povera di ossigeno, per la sua ricchezza in acido carbonico viene a rendere anche più difficile l'introduzione dell'ossigeno nel sangue e la emissione dell'acido carbonico. Vi contribuirebbero anche l'umidità, il freddo, il difetto di luce solare, il lavoro notturno.

Particolarmente vanno studiati tre fattori importantissimi dell'ambiente: la temperatura, la pressione, la luce.

Temperatura. — In una soluzione di sangue in acqua distillata 1:70 la temperatura può trasformare l'ossiemoglobina in metaemoglobina, infatti:

a 48°	si ha	metaemoglobina	dopo	17 ore
» 38°	»	»	»	2 giorni
» 25°	»	»	»	4 »
» 20°	»	»	»	9 »
» 0°	non si ha ancora	»	»	14 »

Le basse temperature ostacolano la coagulazione del sangue: a 0° il sangue comincia a coagulare solo dopo ore.

Henocque ha dimostrato che il freddo fa diminuire sensibilmente l'attività di riduzione dell'emoglobina; mentre all'opposto il caldo la fa aumentare.

Loewenthal ha dimostrato che il freddo e l'umido esercitano un'azione nociva sugli eritrociti e fano comparire in essi granulazioni basofile. La resistenza globulare diminuisce per effetto di temperature inferiori a 5°, come per quelle superiori a 40°-45°: quando nei vasi si ha una temperatura prossima od inferiore a 5° si ha dissoluzione dell'emoglobina, che dagli eritrociti passa nel sangue. Inoltre il freddo, per l'intermediario delle modificazioni vaso-motrici, fa diminuire, secondo Rey, il numero dei leucociti nel sangue circolante; e Winterntz ha visto che i bagni freddi determinano ipoleucocitosi.

Il clima di marina, invece, secondo Marestang, fa aumentare il numero dei globuli rossi .

Marestang nella Nuova Caledonia e a Taiti — ed anche Eijkman, Glogner e Grijns — hanno trovato che gli eritrociti e l'emoglogina aumentano per effetto di un soggiorno nei paesi tropicali. Ma Maurel su se stesso ha visto che il numero dei globuli rossi da 5.000.000, che era in Francia, discese a 3.906.000 dopo tre mesi di soggiorno in Concincina, malgrado il persistere di un ottimo stato di salute; mentre nei soldati dopo 6-32 mesi di soggiorno alla Martinica trovò poliglobulìa e dopo 5-15 anni oligoglobulìa, per cui egli ammette un adattamento dell'organismo al clima tropicale, perchè i popoli dei paesi caldi hanno un numero di globuli inferiore a quello degli abitanti delle zone temperate. Plehn a Camerum ha visto come, poco dopo che sono arrivati ai tropici, gli europei hanno una diminuzione di emoglobina e presentano eritrociti con granulazioni ba-

sofile, ossia le stesse alterazioni che Grawitz ha riscontrate nei topi bianchi tenuti ad una temperatura di 45°.

Ziegler dimostrò che quando la temperatura del corpo nei conigli si eleva anche di soli 2°-3° gradi, ma resta elevata per un certo tempo ed ininterrottamente, riesce deleteria per parecchi tessuti ed in prima linea per il sangue, di cui sopratutto si abbassa il tasso emoglobinico. Per quanto il risultato di queste esperienze sui conigli non si possa, così senz'altro, applicare all'uomo; pure ad esso Layet ed Emmerich principalmente si appoggiavano per ammettere un'alterazione della crasi sanguigna nei fornari. Ma Epstein e Meier, che hanno determinato il contenuto emoglobinico del sangue ed hanno studiato le altre condizioni morbose di 183 fornai, hanno trovato quasi sempre un tasso di emoglobina presso che normale, e si son convinti che il pallore dei fornai è da attribuirsi, più che ad alterazioni della crasi sanguigna, a disordini vasomotorii dovuti in parte all'alta temperatura ed in parte al difetto di un sonno sufficiente; e che nei casi, nei quali il tasso emoglobinico è sensibilmente diminuito, quasi sempre l'oligocromoemìa si accompagna e procede di pari passo con un'affezione degli apici pulmonari. La oligoglobulìa e la oligocromoemìa, che non si accompagnano a lesioni apicali, Epstein e Meier mettono in conto delle condizioni di vita e del lavoro notturno dei fornai, anzi che dell'alta temperatura dell'ambiente in cui essi lavorano. Infatti la temperatura che sopportano i fornai non è poi troppo elevata, nè essi vi sono ininterrottamente esposti durante il lavoro. Il forno non raggiunge già temperature altissime, nè relativamente irraggia eccessivo calore; esso è ben chiuso ed alla sua bocca si accosta appena con la pala il fornaio e solo di tanto in tanto momentaneamente, mentre per il resto rimane in un ambiente ove la temperatura è relativamente mite. Per questo e per il fatto che nel lavoro del fornaio ha anche molta importanza il lavoro notturno e il difetto di luce dell'ambiente, bisogna convenire che lo studio del sangue nei fornai è poco adatto a risolvere il problema delle alterazioni ematiche da eccesso di calore. Così pure la oligocromoemìa semplice, che Belli trovò nei fuochisti torpedinieri e marinai della nostra marina e che egli attribuì all'azione dell'alta temperatura del loro ambiente di lavoro, secondo Rho è dovuta alla privazione della luce naturale.

Mi è sembrato per ciò opportuno istituire delle ricerche sugli operai dell'arsenale d'artiglieria di Napoli, e propriamente su quegli individui per i quali solo l'eccesso di temperatura dell'ambiente può essere incriminato, ma non il difetto di luce naturale o il lavoro notturno o quelche azione tossica dipendente dal materiale di lavoro. Si tratta per loro di un lavoro che si protrae per dodici ore al giorno con intervallo di un'ora, e si svolge a temperature che raggiungono ed oltrepassano facilmente i 40°. Ora, eliminando tutti coloro che manifestamente per altre cause apparivano ammalati, ho potuto notare che in 25 individui esaminati, tra calderai fonditori ed operai, l'emoglobina solo 2 volte è stata 68, rispettivamente in un fonditore a 29 anni che da 10 anni ivi esercitava il suo mestiere ed in un operaio a 25 anni che da 4 mesi era in arsenale; in tutti gli altri l'emo-

globina è variata tra 70 e 82. Tre volte solamente ho trovato il numero degli eritrociti superiore a 4.500.000, ma sempre inferiore a 5.000.000; 15 volte esso è stato 4.000.000-4.500.00; 6 volte 3.500.000-4.000.000; e solo una volta è sceso al di sotto di 3.500.000 in un individuo a 29 anni che da sei anni era occupato come calderaio e presentava solo 3.300.000 globuli rossi per mmc. di sangue. In questo individuo con 1,12 si è avuto il più alto valore globulare, che in un altro caso di poco ha superato l'unità ed in un'altro l'ha raggiunta solamente; in tutti gli altri esso è variato tra 0,80 e 0,90, salvo un sol caso — un calderaio a 37 anni, che da 20 anni era addetto a quel lavoro, con 72 di emoglobina e 4.960.000 globuli rossi — con 0,72 di valore globulare. Solo in dieci, tra quelli che avevano maggiore anzianità di servizio, ho potuto determinare la resistenza globulare, e mentre ho trovato sempre nei limiti normali la resistenza minima, ho trovato quasi sempre la resistenza media aumentata fino a raggiungere 0,46 in circa la metà dei casi. Ma la nota più cospicua e più costante nei risultati di queste mie ricerche è stata una notevole anisocitosi con macrociti e microciti osservata quasi in tutti i casi. Il numero dei leucociti, pur mantenendosi per lo più intorno ai limiti normali, ha mostrato una certa tendenza verso le cifre più alte: 4 volte sa superato 22.000 con un massimo di 28.000, 7 volte è stato tra 16.000 e 20.000, 6 volte tra 12.000 e 14.000, 6 volte 10.000, 2 volte 8.000. Nella formola emoleucocitaria ho notato spesso una spiccata tendenza verso la mononucleosi e la ipopolimorfonucleosi.

Vincent nei conigli tenuti a 41° non trovò alcuna modificazione dell'equilibrio leucocitario, ma a 42° li vide morire con una ipoleu cocitosi progressiva che interessava specialmente i polinucleari ed i mononucleari grandi.

Le scottature dei tessuti dànno origine a sostanze tossiche che alterano e distruggono i leucociti, i cui detriti, quando non sono troppo abbondanti, facilmente vengono eliminati dall'organismo. Ma quando la distruzione globulare è cospicua, i detriti ed il pigmento ocra si accumulano negli organi emopojetici e sopratutto nella milza, mentre l'emoglobina è trasformata dal fegato in pigmento biliare e può dar luogo, quindi, ad un ittero per plejocromìa. Quando l'emolisi è ancora più considerevole e rapida, il fegato non basta a trasformare tutta l'emoglobina messa in libertà, ed allora essa si elimina immodificata per i reni, donde emoglobinuria e talvolta anche anuria per ingombro dei canalicoli uriniferi.

Pressione. — Anche più importante della temperatura, per le alterazioni del sangue, è la pressione atmosferica.

E sono assai interessanti le alterazioni del sangue dipendenti dalle variazioni della pressione atmosferica. Già Jourdanet, nei suoi studii sugli abitanti degli altipiani del Messico, insisteva sui sintomi di anemia che ivi costantemente si osservano; ma è noto che tutti gli animali delle alte regioni hanno una quantità straordinariamente grande di globuli rossi —che però sono più piccoli —, e il lama, per esempio, ne ha 16.000.000 per mm.c. La cifra più alta di eritro-

citi è stata riscontrata da VIAULT negli uomini e negli animali delle Cordigliere a 4392 metri.

Ma particolarmente importanti per noi sono quelle modificazioni che si hanno per il rapido passaggio da un ambiente ad alta pressione ad un altro a pressione più bassa. VIAULT nel 1892 in un viaggio al Perù trovò notevole aumento dei globuli rossi del sangue, non solo negli abitanti del paese, ma anche in lui stesso per un'ascensione rapida: da 5.000.000 di globuli trovati a Lima arrivò a 7.000.000 a Maracoucha a 4400 metri. MERCIER constatò un aumento di 790.000 globuli rossi per mmc. in sua figlia 5 ore dopo l'arrivo ad Arosa a 1800 m. L'aumento, da prima rapidissimo, continua poi lentamente raggiungendo il massimo verso il quindicesimo giorno secondo EGGER, verso il ventiquattresimo giorno secondo MERCIER, in 5-6 mesi secondo altri: dopo questo periodo di tempo l'individuo si trova acclimatato, ed ha un numero di globuli eguale o leggermente inferiore a quello dei nativi del luogo. La poliglobulìa cessa con la stessa rapidità quando l'individuo ritorna al piano: così MERCIER, che ad Arosa a 1800 m. aveva 7.100.000 eritrociti, ne aveva sólo 6.160.000 l'indomani del giorno in cui scese a Basilea. Essa è tanto più considerevole per quanto maggiore è l'altitudine, e può essere rappresentata da un linea la quale, a misura che l'altitudine aumenta, si eleva assai regolarmente finchè si raggiungono i 1800-2000 m., per poi elevarsi assai meno rapidamente o diventare orizzontale quando si superano i 2400 m. È però sempre un'esagerazione quel che dice MARIE, che cioè la concordanza tra l'aumento dell'altitudine e quello del numero dei globuli è tale che, in assenza del barometro, si potrebbe quasi riportarsi al numero dei globuli rossi del sangue degli abitanti del paese per fissare l'altitudine di esso. Ma sebbene queste variazioni siano state concordemente riscontrate da tanti osservatori — come BERT, EGGER, KOEPPE e WOLFF, MIESCHER, JAQUET e SUTER, SCHAUMANN e ROSENQUIST, GAULE, ABDERHALDEN, ROEMISCH, BUERKER, ecc. — e dimostrate anche sperimentalmente da SCHAUMANN e ROSENQUIST e da SELLIER, i quali negli animali sottoposti a decompressione permanente riscontrarono poliglobulìa; pure non mancano delle osservazioni in contrario: così LOEWY e ZUNTZ, ad esempio, a 3600 m. non trovarono poliglobulìa. Questa a KREHL è sembrata nelle vene e nei capillari della cute più costante e più cospicua che non nelle arterie.

Secondo VIAULT solo dopo l'acclimatazione gli eritrociti presentano tutti dimensioni normali; ma durante l'acclimatazione abbondano i globuli nani.

Per i viaggi in pallone LAPICQUE ed HENRI e JOLLY non hanno osservato alcun aumento del numero degli eritrociti nel sangue arterioso e periferico; GAULE a 4700 m. ha trovato aumentati solo i globuli rossi ma non l'emoglobina; ed altri, invece, per le ascensioni a grandi altezze, han visto il numero degli eritrociti ed il tasso della emoglobina aumentare progressivamente e rapidamente, raggiungere il massimo quando l'altezza è più considerevole, e poi diminuire progressivamente per ritornare alla norma quando si atterra. GAULE parla di un aumento degli eritrociti di 63 % durante un'ascensione

a 4500 m.; Bensaude e Jolly riducono quest'aumento rispettivamente solo a 4-6 e 12 %.

Inversamente l'eccesso di pressione atmosferica farebbe diminuire il numero dei globuli rossi, secondo le ricerche di Doyon e Morel: costoro hanno messo degli animali in aria compressa, e dopo 21 giorni hanno trovato in essi il numero dei globuli rossi diminuito di più che un terzo. Ma Snell e von Schroetter non hanno rilevato alcuna definita modificazione del tasso emoglobinico, del peso specifico, del numero e della morfologia dei globuli rossi del sangue in individui che da tre mesi lavoravano nei cassoni ad aria compressa.

Krehl attribuisce queste discrepanze al diverso modo di reagire dei diversi individui ed anche alla brevità del periodo di osservazione di alcuni ricercatori; e ritiene che nella maggioranza degli individui, per effetto del soggiorno ad una grande altezza, si abbia una poliglobulìa. Che questa dipenda poi proprio dal variare della pressione atmosferica è dimostrato dal fatto che anche in pianura Regnard, Grawitz, Schaumann e Rosenquist hanno potuto sperimentalmente produrre una poliglobulìa negli animali sottoponendoli ad una pressione barometrica bassa.

La genesi del fenomeno può essere in vario modo interpretata, ed il fenomeno stesso può ritenersi reale ed apparente. Se la poliglobulìa è reale può bene attribuirsi ad un'attiva neoformazione di globuli rossi, la quale, teleologicamente, avrebbe lo scopo di aumentare la massa e la superficie della parte respirante del sangue, per sopperire alla diminuzione della pressione dell'ossigeno negli alveoli polmonari, come avviene in tutte le circostanz di insufficiente aerazione dei polmoni. Ma potrebbe la poliglobulìa anch'essere semplicemente apparente per un ispessimento del sangue, o perchè nell'aria secca delle più alte regioni e ad una più forte irradiazione solare si evapora più acqua che in pianura, o perchè in seguito ad una costrizione del sistema vasale viene spremuto del plasma. Io non metto, naturalmente, in discussione quel che diceva Gottstein, il quale pretendeva che questa poliglobulìa fosse un prodotto artificiale di tecnica, dipendente da che, per la bassa pressione, aumenterebbe la capacità della camera del contaglobuli di Thoma-Zeiss, perchè il copri-oggetti non vi sarebbe più fortemente applicato dalla pressione atmosferica, e quindi si avrebbe nella numerazione un errore che farebbe credere ad una poliglobulìa.

Quelli, che, in base all'aumento del volume totale del sangue e dell'emoglobina constatato da Jaquet e da Guillemard e Moog, ammettono un aumento reale del numero dei globuli rossi, non vanno punto d'accordo sul suo meccanismo di produzione. Koeppe crede che vi concorrano due processi distinti; prima un processo rapido di adattamento, per diretta divisione dei globuli nei vasi senza aumento del volume totale dei globuli rossi nè della quantità di emoglobina, per cui si hanno poichilociti e microciti; poi una ipergenesi vera di globuli rossi con aumento del volume totale degli eritrociti e della quantità di emoglobina, con scomparsa dei poichilociti e dei microciti. Ma le osservazioni fatte durante le ascensioni in pallone, per opera di Jolly, Bensaude ed altri, dimostrano l'assenza costante

di poichilociti e microciti nel sangue; mentre Jolly e Reymond hanno visto aumentare simultaneamente il tasso emoglobinico ed il numero degli eritrociti: ciò esclude, quindi, che in un certo momento la poliglobulìa possa esser data dalla divisione di globuli già esistenti nel sangue. Quiserne ha sperimentalmente confermata la teoria dell'ipergenesi dimostrando l'importanza degli organi emopojetici nella produzione della poliglobulìa delle altitudini: egli trasportò ad un'altezza di 1500 m. due conigli normali e due splenectomizzati, e dopo 9 giorni constatò in tutti poliglobulìa, la quale però era più lieve nei conigli splenectomizzati.

Ma il Grawitz non crede ad un reale aumento dei globuli rossi, perchè gli pare impossibile ammetterne una così abbondante neoformazione da dare più di 600.000 eritrociti per ogni 1500 metri di altezza, ed una corrispondentemente abbondante e rapida distruzione quando si torna al piano senza alcuno dei fenomeni che comunemente si hanno per le gravi distruzioni del sangue. Per Grawitz la presenza di microciti non basta per fare ammettere un'attiva proliferazione di globuli rossi; occorrerebbe poter dimostrare degli eritrociti nucleati per ammettere almne un'afflusso di globuli dal midollo osseo ed un'aumentata produzione di essi. Ma la constatazione di eritroblasti a grande altezza è stata fatta solo da Gaule a 4200 m. e da nessun altro di tanti osservatori, i quali tutti concordemente ed espressamente affermano di non averne mai trovati. Nessun segno di profonda emolisi si è, d'altra parte, mai osservato negli individui che rapidamente discendono dalle più alte montagne al piano; e nessun aumento del ferro Abderhalden ha trovato nel fegato di animali che da grandi altezze si facevano discendere nelle regioni più basse, come si sarebbe dovuto verificare se vi fosse stata abbondante distruzione di emoglobina. Ma non meno impressionanti sono le obiezioni che si muovono alla teoria dell'ispessimento del sangue per la più forte insolazione e la maggiore secchezza dell'aria delle montagne, sostenuta da Grawitz, Bunge, Malassez, Abderhalden. Il Grawitz riscontrò poliglobulìa negli animali che faceva vivere in aria rarefatta, e vide che l'accelerazione del respiro fa aumentare l'esalazione del vapore acqueo dalle vie respiratorie e fa concentrare il sangue: lo stesso, secondo lui, avverrebbe negli individui trasportati in montagna, ove il respiro si accelera. Però Jaquet ha osservato che non v'è un grado fisso di umidità per tutte le regioni elevate, che in queste regioni si hanno differenze puramente locali come nelle regioni basse, e che l'uomo sano compensa bene la maggiore perdita di acqua in montagna con una maggiore introduzione. Ed inoltre un ispessimento del sangue non potrebbe essere scompagnato da una maggiore concentrazione del siero: ora il Miescher ha visto che il siero di due conigli, il quale conteneva rispettivamente 7,62 e 7,96 % di principî fissi a Basilea, ne conteneva 7,79 e 8,02 ad Arosa, press'a poco quindi la stessa proporzione invariata. E Grawitz negli animali, che a Berlino tenne sotto la pompa ad aria, riscontrò un ispessimento del siero, ma per nulla un aumento proporzionale di globuli rossi. E le esperienze hanno ancora dimostrato che gli animali trasportati in pallone ad una grande altezza perdono sì di peso per

evaporazione, ma questa perdita non è proporzionale alla variazione del numero dei globuli; e quando gli animali son riportati a terra non riacquistano completamente il loro peso primitivo, mentre il numero dei globuli ritorna bene alla cifra primitiva. E finalmente SCHUMBURG e ZUNTZ osservano che un ispessimento del sangue per evaporazione si potrebbe ammettere solo quando tutti gli altri tessuti del corpo perdessero grandi quantità di acqua; ed allora il peso del corpo dovrebbe enormenmente abbassarsi di parecchi kg., ciò che non si è mai verificato; e LINOSSIER calcola che per aversi per evaporazione un aumento dell'emoglobina del 30 %, come è stato constato nelle ascensioni in pallone, occorrerebbe che il sangue perdesse in brevissimo tempo più di un litro d'acqua, ciò che è assolutamente inverosimile. D'altra parte SCHAUMANN e ROSENQUIST hanno visto aumentare il numero degli eritrociti anche negli animali che in bassa pressione erano tenuti a respirare aria satura di vapor d'acqua. KREHL tende ad ammettere che nelle alte regioni il sangue varia la sua concentrazione per espressione di plasma; ma egli stesso non si dissimula le obiezioni, e singolarmente quella di una mancanza di rapporto tra aumento del tasso emoglobinico ed aumento del numero dei globuli rossi.

Da alcuni, ad interpretare questa poliglobulìa, si dà gran valore alla vasocostrizione periferica, dovuta sia alla depressione secondo HALLION e DOMINICI, sia al freddo secondo LAPICQUE e MAYER. Ed a corroborare l'importanza delle reazioni vasometrici stanno le ricerche di HENRI JOLLY e LAPICQUE, i quali a 2500 m. nei conigli ai quali avevano sezionato il simpatico cervicale di un lato, hanno visto che il solo sangue proveniente dall'orecchio di questo lato presentava poliglobulìa.

SCHUMBURG e ZUNTZ attribuiscono l'apparente poliglobulìa ad una ineguale ripartizione dei globuli rossi nei vasi sanguigni. Già precedentemente COHNSTEIN e ZUNTZ avevano dimostrato che il numero degli eritrociti contenuti nei capillari si modifica in rapporto allo stato di dilatazione e costrizione vasale e alla velocità del sangue: ora nelle regioni elevate parecchie condizioni concorrono per agire sui vasi e sulla velocità del sangue, quali la luce intensa, l'abbassamento della temperatura, gli sforzi muscolari, l'iperattività respiratoria. Ma mentre ARMAND-DELILLE e MAYER A. nei conigli trasportati a grandi altezze hanno trovato che infatti la poliglobulìa si ha solo nei vasi periferici e mai in quelli centrali; EGGER ha visto che negli animali la poliglobulìa delle altitudini si ha tanto nei grossi vasi quanto nei capillari.

Secondo EHRLICH e LAZARUS ci sarebb prima una poliglobulìa per alterata ripartizione globulare, e poi più tardi un reale e persistente aumento di numero dei globuli.

Per LANGLOIS la poliglobulìa delle grandi altezze è un fatto complesso che presenta due periodi. In un primo periodo si ha poliglobulìa periferica con oligoglobulìa centrale variando gli eritrociti l'emoglobina il valore globulare e la massa sanguigna sotto l'azione dell'altezza della temperatura e del tempo: questa poliglobulìa sembra limitata unicamente ai vasi venosi periferici e dipende da fenomeni di

vasocostrizione. Nelle ascensioni rapide la poliglobulìa sembra relativa e dipendente, più che dalla semplice depressione barometrica, dall'associazione di questa con gli altri fattori fisici capaci di determinare la vasocostrizione; mentre per il soggiorno protratto in montagna è ammissibile una poliglobulìa vera con aumento del potere fissatore.

Comunque la poliglobulìa serve ad aumentare la superficie respiratoria offerta dai globuli rossi del sangue, ed a mettere così l'organismo in grado di ovviare all'anossiemìa dovuta alla rarefazione dell'ossigeno a grandi altezze. Sellier, realizzando sperimentalmente queste condizioni atmosferiche delle grandi altezze, ha potuto dimostrare che la bassa tensione dell'ossigeno nell'atmosfera è la condizione principale che fa diminuire la quantià di gas fissata dal sangue: se quindi il numero dei globuli rossi aumenta, la quantità di ossigeno fissato resta press'a poco la stessa che nell'ambiente atmosferico normale. Si tratterebbe, per ciò, di un fenomeno di adattamento fisiologico alle condizioni di bassa pressione atmosferica, di un fenomeno di compensazione che mira a mantener costante l'assorbimento dell'ossigeno quale si ha in tutte le condizioni che ostacolano l'ematosi e menano all'anossiemìa. Ma Hallion e Tissot hanno visto a grandi altezze aumentare invece la quantità di ossigeno fissato dal sangue.

Per effetto delle variazioni della pressione dell'aria varia la quantità dei gas assorbiti dal sangue. P. Bert ha potuto stabilire che quando la pressione atmosferica diminuisce, la quantità dei gas contenuti nel sangue diminuisce egualmente, ma in proporzione un po' minore di quella che comporterebbe la legge di Dalton, la quale stabilisce che il volume di ciascun gas assorbito dal sangue è proporzionale alla sua percentuale nell'aria condensata o rarefatta dell'ambiente: il sangue perde per ciò più ossigeno che acido carbonico. Ciò risulta anche confermato dalle ricerche di Hill e Macleod, Hamm e Hill, Hill e Greenwoodt. Sperimentalmente Tissot negli animali sottomessi a decompressione ha trovato che la quantità dei gas non varia ed è indipendente dalla pressione esterna fino ad una tensione di 48 cm. di mercurio e che la quantità dell'ossigeno contenuto nel sangue resta costante, ciò che significa che fino alla tensione di 48 cm. di mercurio questo gas non obbedisce a livello dell'epitelio polmonare alle leggi della dissoluzione dei gas. Resta per ciò stabilito che fino a 3000 m. non varia affatto la quantità dei gas attivi del sangue.

Nella decompressione rapida, quale si ha negli individui che escono dai cassoni ove si lavora sotto pressione, i gas dell'atmosfera disciolti nel sangue compaiono sotto forma di bolle, le quali possono provocare embolìe gassose ostacolando la circolazione capillare. Queste bolle gassose sono principalmente costituite da azoto.

Varia sopratutto, ed in modo cospicuo, l'attività di riduzione dell'ossiemoglobina. Essa si eleva quando si sale in cima alla torre di Eiffel a 300 metri con l'ascensore e quindi senza alcuno sforzo, aumenta ancora maggiormente quando si sale ad una più grande altezza col pallone: Tripet e Reymond la trovarono raddoppiata quando giunsero a 4000 m., e la videro subito tornar quasi al normale quando atterrarono. Invece per un soggiorno a grande altezza l'at-

tività di riduzione diminuisce: HENOCQUE, che passò sei settimane ad altezze di 1000-2500 m., vide dapprima transitoramente aumentare e quasi raddoppiare l'attività di riduzione quando arrivò a Chamonix, e poi diminuire fino al di sotto della metà per tornare al normale al suo ritorno a Parigi. Lo stesso si è potuto verificare anche in altri soggetti.

Più importante, ma non meno discusso, è il comportarsi della quantità dell'emoglobina in rapporto all'altezza. È certo che l'emoglobina non aumenta con la stessa rapidità degli eritrociti, ma assai più lentamente; e solo in una ventina di giorni, secondo KUENDIG, raggiunge una cifra corrispondente a quella del numero degli eritrociti. Ma neanche su queste variazioni del tasso dell'emoglobia si è d'accordo: mentre KUENDIG e JAQUET parlano di un aumento notevole, ABDERHALDEN ne ammette solo uno assai lieve, BUNGE e WEISS negano qualsiasi aumento, EGLI-SINCLAIR ha notato addirittura una diminuzione dopo essere stato per tre giorni nella capanna del monte Bianco a 4200 m. Il disaccordo, per altro, potrebbe essere solamente apparente e dovuto al confondersi degli effetti delle depressioni rapide e passeggiere come nelle ascensioni in montagna e nell'areonautica, con quelli della depressione permanente che si ha per il soggiorno sugli altipiani. Nel primo caso, infatti, LAPICQUE, SCHROETTER, ZUNTZ e REYMOND concordano con ABDERHALDEN nell'ammettere un aumento solamente apparente dell'emoglobina; mentre per soggiorno a grandi altezze si avrebbe aumento reale e totale dell'emoglobina, come confermano anche le esperienze fatte sugli animali tenuti in aria decompressa, e su quelli nei quali si ostacolava l'ematosi con lo pneumotorace secondo LAPICQUE o con aria carica di vapori di benzene secondo LANGLOIS. MONJARRAS, invece, sugli altipiani del Messico all'Equatore a 1890 m. ha trovato diminuita l'emoglobina di 2 %, mentre nelle ascensioni rapide in pallone a 4000-5000 m. ha avuto un aumento del 1-2 %.

FOLEY ritiene che per azione dell'aria compressa l'ematosi si attivi, le vene trasportino un sangue più vermiglio, i movimenti delle costole diminuiscano e la capacità polmonare aumenti; e BUYSSE e VANDER MIERDEN in operai che lavoravano nei cassoni a 1,3-2,5 atmosfere hanno trovato infatti leggermente aumentata l'emoglobina alla loro uscita dai cassoni, e gli stessi risultati hanno ottenuto HELLER, MAYER e VON SCHRŒTTER in dieci operai che lavoravano sotto pressione di tre atmosfere al massimo. Sperimentalmente HILL e MACLEOD hanno visto quasi sempre aumentare un poco l'emoglobina nei cani, che per qualche ora sottoponevano ad un'alta pressione.

Non v'è alcun rapporto tra le variazioni degli eritrociti e quelle dei leucociti per effetto dell'altitudine. Le oscillazioni del numero dei leucociti constatate da QUISERNE, ARMAND-DELILLE, A. MAYER, SOUBISE non sono punto concordanti; nè MAYER ha potuto notare modificazioni cospicue della formola leucocitaria.

Sul monte Rosa il GALEOTTI ha trovato una considerevole diminuzione dell'alcalinità del sangue del 36-44 %; ed AGGAZZOTTI anche negli animali sottoposti ad una rarefazione d'aria relativamente rapida sotto la campana pneumatica ha trovato una diminuzione dell'al-

calinità del sangue, minore però di quella trovata da GALEOTTI sul monte Rosa .In tutti i due casi la diminuzione dell'alcalinità dipende sia dalla diminuzione dell'acido carbonico nel sangue (MOSSO e MARRO) sia dalla formazione di prodotti incompletamente ossidati — particolarmente di acidi grassi — per l'inssufficienza della ossigenazione (TERRAY, SAITO e KATSUYAMA, ARAKI, SAIKI e WAKAYAMA, ZUNTZ, LOEWY, ecc.).

Luce. — Assai contrastata è l'azione della luce sul sangue, non loso per le qualità di questa azione, ma anche per l'esistenza sua stessa.

Si aveva già buona ragione per ammettere un'azione della luce sul sangue sia per la grande parentela chimica dell'emoglobina dei vertebrati con la clorofilla delle piante, che è così strettamente legata alla luce per la sua formazione; sia perchè l'emoglobina è dotata di forte potere assorbente per i raggi ultravioletti. A questi due fatti si aggiunse un terzo quando SCHLAEPFER credette di aver dimosctrato un'azione del sangue sulle lastre fotografiche. Ma basterebbe già per tutti il fatto che noi sogliamo mettere, e con vantaggio, gli anemici al sole por farli ricostituire.

Comunemente, d'altronde, noi attribuiamo al difetto di luce nei vicoli e nei tugurii delle grandi città quel pallore del volto che è caratteristico nei figli del popolo e che pure è dovuto ad un complesso di cause anche igieniche ed alimentari.

HASSELBACH, studiando con la lampada a mercurio di KROMAYER, ha osservato che per effetto della luce il potere ossidante del sangue diminuisce, l'emoglobina è trasformata in metaemoglobina e poi in ematina ed emocromogeno; mentre la carbossiemoglobina è trasformata in parte in emoglobina ridotta, che all'oscuro ritorna di nuovo carbossiemoglobina; gli eritrociti vengono disciolti, come avevano già dimostrato PFEIFFER, DREYER ed HANSSEN ed altri.

Per azione acuta della luce sul sangue FUELLES, nel laboratorio di ZUNTZ, trovò che nel trasporto di un animale dall'oscuro alla luce si ha una momentanea elevazione del peso specifico del sangue, ad esempio da 1047 e 1050; ma qui si tratta probabilmente di una eccitazione vasomotoria la quale modifica la distribuzione del sangue nei diversi distretti vascolari. LINSER ed HELBER ricercarono 15-100 ore dopo l'irradiazione con una lampada ad arco e non trovarono alcuna modificazione del sangue negli animali da esperimento.

Per ciò che riguarda l'azione cronica della luce GRAFFENBURGER nel 1892 osservò in alcuni conigli sottratti alla luce prima una diminuzione del contenuto emoglobinico e poi un ritorno alla norma ed anzi un aumento. VALERIO nel 1894 nei conigli tenuti all'oscuro vide progressivamente diminuire il numero dei globuli rossi e spesso anche parallelamente il tasso emoglobinico. MARTI nel 1897 vide che la permanenza all'oscuro nei topi fa diminuire il numero degli eritrociti ed in minor grado il tasso emoglobinico, raggiungendosi il massimo della diminuzione dopo un paio di settimane, dopo di che si ha un parziale ritorno alla norma, mentre la luce solare ed elettrica produrrebbero aumento degli eritrociti. Il contrario — cioè aumento degli eritrociti,

della concentrazione del siero e dell'emoglobina — avrebbe trovato SCHOENEMBERGER; ma i suoi esperimenti meritano poca fiducia, tanto più che un quarto coniglio di controllo presentò gli stessi effetti dei tre conigli tenuti 40 giorni al buio. BORRISSOW e poi MEYER, con ricerche apparentemente accurate, non hanno potuto dimostrare alcuna azione della luce sugli eritrociti e sull'emoglobina dei loro animali. GARDENGHI, sperimentando su cavie e conigli, ha notato, per effetto della soppressione dell'influenza luminosa una oligromoemìa con iposiderosi, probabilmente dovuta a deficiente assunzione di ferro e quindi deficiente formazione di emoglobina, piuttosto che a distruzione di emoglobina già formata, e spesso anche una lieve polinucleosi senza alcuna notevole variazione del numero totale dei globuli bianchi e di quello dei globuli rossi.

Clinicamente ONIMUS e BELLI nel personale di macchina della marina militare francese ed italiana, GARDENGHI nei panettieri di Parma e Salsomaggiore hanno visto che il difetto di luce naturale produce una oligocromoemìa permanente e già notevole dopo un breve periodo di tempo. Nei fotografi, per effetto del lavoro all'oscuro, AGASSE-LAFONT e HEIM ammettono la possibilità di un'anemia professionale; ma CAROZZI in 21 operaie addette al taglio e all'impacco delle lastre fotografiche — e quindi lavoranti all'oscuro — ha trovato semplicemente la oligocromoemìa comune della classe lavoratrice. Possiamo per ciò dire che senza dubbio una completa e protratta oscurità può far diminuire gli elementi morfologici e l'emoglobina del sangue per l'azione inevitabile che essa ha sulle condizioni generali, sull'appetito, sul moto, ecc.; ma per lo meno un'azione diretta sul sangue è ben lungi dall'essere costante.

Secondo FLUEGGE e RUBNER gli individui che viaggiano o abitano in climi polari diverrebbero pallidi ed anemici quando comincia la notte polare, e l'anemìa sarebbe dovuta alla privazione della luce solare, che è necessaria allo sviluppo dell'emoglobina del sangue dell'uomo come a quello della clorofilla delle piante. Ma le ricerche e gli studî fatti dal NANSEN e dal BLESSING durante la lunga campagna del *Fram* dimostrarono che, quando le condizioni igieniche sono buone, la notte polare non modifica il sangue: essi trovarono che la quantità di emoglobina e il numero dei globuli rossi non subiscono altre variazioni che non sieno quelle dipendenti dall'alternarsi delle stagioni, e che il sangue si mantiene quindi sempre in condizioni normali, provando così l'inesistenza di un'anemìa polare. Così pure CAVALLI-MOLINELLI, che accompagnò la spedizione polare del duca degli Abruzzi, riferisce di aver fato in quattro persone a ottobre e a febbraio l'esame del sangue col cromocitometro di BIZZOZERO trovando solo lievi oscillazioni dell'emoglobina mantenutasi presso che normale: nell'esame di febbraio l'emoglobina in uno era aumentata, in un altro stazionaria ed in due di poco diminuita. È notevole il fatto che durante la notte polare negli esploratori del polo si ha un colorito pallido tendente al verde-giallo; ma le ricerche di GYLLENKREUTZ non hanno dimostrato alcuna corrispondente modificazione spettroscopica o morfologica del sangue. FINSEN per ciò tende ad attribuire questo colorito all'assenza dell'azione vasodilatatrice della luce e quindi ad una ischemìa capil-

lare cronica. Anche qui, del resto, con l'oscurità partecipano il freddo, i disagi e tanti altri fattori secondarî, come per il colorito pallido dei bambini poveri delle grandi città.

Per le sostanze fotodinamiche SACCHAROFF e SACHS, tra gli altri, hanno studiato un'azione emolitica.

Raggi ROENTGEN. — L'azione della luce solare ed artificiale ci porta a studiare anche l'azione dei raggi ROENTGEN, che oggi, dopo la geniale iniziativa del BOZZOLO, è comunemente usata nella cura di alcune malattie del sangue.

QUADRONE e GRAMEGNA hanno per via sperimentale dimostrato che l'irradiazione prolungata fa aumentare negli animali il peso specifico e la coagulabilità del sangue, mentre fa diminuire la resistenza globulare; e, perfettamente d'accordo, HEINEKE, LINSER ed HELLER, BLOCH, AUBERTIN, hanno notato una lieve e transitoria diminuzione del numero dei globuli rossi e del tasso emoglobinico, soprattutto come conseguenza delle modificate condizioni generali; e solo dopo lunga e protratta irradiazione hanno visto comparire degenerazione granulosa e policromatofilìa degli eritrociti. HIS, MOSSÈ, BEAUJARD anzi ritengono che i globuli rossi del sangue sieno resistentissimi all'azione dei raggi ROENTGEN, e che assolutamente non sieno in alcun modo da questi modificati; MILCHNER e MOSSÈ hanno trovato immodificati gli elementi emoglobinici del midollo osseo, ed assieme a JOACHIM e KURPJUWEIT hanno visto che l'irradiazione non ha alcuna azione sugli eritrociti *in vitro*, come BAERMANN e LINSER non ne hanno notato alcuna nel sangue delle vene.

Indubbiamente le alterazioni più importanti sono a carico dei leucociti. Irradiando gli animali *in toto*, senza localizzare in alcun modo l'azione dei raggi, AUBERTIN e BEAUJARD notarono da prima un periodo breve di leucocitosi per aumento dei polinucleari neutrofili, che, secondo GUERRA, nell'uomo manca in condizioni normali e solo si ha in caso di clorosi leucemìa o morbo di BANTI, e poi, secondo HELLER e LINSER, una notevole diminuzione dei leucociti circolanti e specialmente dei linfociti. E la stessa azione antileucocitica i raggi ROENTGEN dimostrano anche nelle leucocitosi sperimentali provocate con la trementina o la pilocarpina, secondo le ricerche di BRIGANTE-COLONNA. POLLITZER ha notato rigonfiamento del nucleo e specialmente del reticolo cromatico dei leucociti. BIONDI ha descritto nei polimorfonucleati neutrofili delle granulazioni sudanofile analoghe a quelle trovate nel fosforismo. Quest'azione antileucocitica, confermata anche per l'uomo sano da BLOCH, secondo alcuni sarebbe una vera azione distruttiva diretta sopra i globuli bianchi circolanti; secondo altri, invece, sarebbe dovuta alla produzione di sostanze leucotossiche e leucolitiche che accelerebbero l'evoluzione fisiologica dei globuli bianchi. LINSER ed HELLER, più che altri, hanno sostenuto quest'ultima teoria ed hanno dimostrato *in vivo* ed *in vitro* queste sostanze leucotossiche, che proverrebbero dalla distruzione stessa dei leucociti e sarebbero distrutte per il riscaldamento a 50°-60° per mezza ora; ed hanno anche visto che contro queste sostanze il corpo può essere immunizzato con una lunga irradiazione. Queste esperienze sono state

confermate da HOFFMANN e GAUPP nei leucemici; ma sono state contradette da FRANKE e da KLIENEBERG e ZOEPPRITZ, secondo i quali il siero di sangue degli animali irradiati non ha alcuna proprietà leucotossica *in vivo* od *in vitro*. Secondo SCHWARTZ i raggi ROENTGEN provocano nel sangue la formazione di sostanze chemiotattiche positive assai energiche, alle quali è dovuta la leucocitosi che si ha in primo tempo, e la leucopenìa secondaria è dovuta all'azione distruttiva che i raggi ROENTGEN esercitano sugli organi linfoidi. HEINEKE, infatti, e dopo di lui anche MILCHNER e MOSSÈ, HELLER e LINSER hanno potuto dimostrare negli animali irradiati un'atrofìa dei follicoli linfatici della milza, delle glandole linfatiche, del tino, dell'intestino, ed in generale di tutto il tessuto linfoide dell'organismo. Questo processo, che s'inizia poche ore dopo l'irradiazione, è essenzialmente caratterizzato dalla frammentazione del nucleo dei linfociti, i cui frammenti vengono inglobati dai fagociti. Irradiando nei piccoli animali il midollo osseo, HEINEKE ha assistito alla distruzione successiva dei mielociti non granulosi, delle mastzellen e delle cellule eosinofili, mentre i polinucleati neutrofili resistevano più a lungo. Se si tratta di qualche irradiazione solamente, 24-26 ore dopo la seduta comincia un processo di rigenerazione, che riporta rapidamente gli organi alle pristine condizioni; ma, se l'irradiazione si protrae e si ripete, il deperimento dell'animale continua anche quando il trattamento si sospende, e si ha la morte dopo 7-12 giorni. All'autopsia, allora, si trova la milza piccolissima bruna con follicoli non visibili macroscopicamente, ed al microscopio un processo distruttivo grave e profondo specialmente per i linfociti e meno per i polinucleari neutrofili ed eosinofili; l'intestino disteso da un liquido vischioso mucoso, e all'esame microscopico dei follicoli linfatici e delle glandole linfatiche gli stessi fenomeni regressivi notati per la milza. Il colorito più intenso della milza sarebbe dovuto, secondo HEINEKE, ad una siderosi per lieve esagerazione del normale processo distruttivo dei globuli rossi.

JAGJÈ, SCHWARZ e SIEBENROCK narrano di tre röntgenologi ammalati e morti di leucemìa linfatica a Vienna, a Monaco e in America. In dieci individui addetti da parecchi anni a gabinetti roentgenologici essi hanno notato cospicue modificazioni della formola sanguigna, e sopratutto in otto casi una diminuzione del numero dei globuli bianchi, ridotto tra 5300 e 6000, con notevole diminuzione dei polimorfonucleati, e specialmente degli acidofili completamente scomparsi in cinque casi, ed aumento dei linfociti, il cui numero raggiunse i 3000 per mm. c.; il numero degli eritrociti era normale ed in tre casi perfino aumentato.

Anche AUBERTIN ha contato parecchi casi di leucemìa linfoide o mieloide tra i radiologi, e poichè i raggi ROENTGEN a forte dose producono una distruzione degli organi emopojetici e a piccole dosi eccitano invece questi organi a produrre una leucocitosi, si è chiesto se i raggi ROENTGEN hanno una importanza nella produzione di queste leucemìe. Dall'esame del sangue di sedici radiologi, i quali da 6-11 anni lavoravano senza disturbi di sorta, risultò che in sei di essi la formola emoleucocitaria era nettamente modificata verso la mononucleosi per diminuzione dei polinucleari neutrofili senza ipoeosinofilìa,

anzi talvolta con aumento degli eosinofili, e riduzione del numero totale dei leucociti fino a 4000; negli altri dieci casi le modificazioni erano diverse e talvolta assai lievi, in alcuni casi si aveva lieve polinucleosi con eosinofilìa, in altri eosinofilìa più o meno accentuata. Questi ultimi due gruppi sarebbero in rapporto con una lieve iperfunzione del midollo osseo senza forme abnormi in circolo; il primo invece con una diminuita attività midollare, presso a poco come negli animali sperimentalmente irradiati da Aubertin e Beaujard.

A spiegare questi varî risultati Jagiè, Schwarz e Siebenrock credono che la leucopenìa sia in rapporto col numero delle irradiazioni; giacchè, secondo le loro osservazioni, la leucopenìa è tanto più notevole per quanto da più lungo tempo l'individuo è sottoposto alle irradiazioni. E per Aubertin queste modificazioni del sangue sono attribuibili ad una distruzione di polinucleari sia in tutto l'organismo sia nei centri emopojetici, nel qual caso, dopo una iperfunzione transitoria, si avrebbe un certo grado di insufficienza funzionale del midollo osseo. Le irruzioni di polinucleosi, che talvolta riportano tanto il numero quanto la formola dei leucociti alla media normale, son forse apparenti solamente e dipendono da una temporanea sospensione della distruzione dei polinucleari. I casi di leucemìa linfoide (Schwarz) e mieloide (Vaquez) osservati nei radiologi si spiegano — secondo Jagiè, Schwatz e Siebenrock — ammettendo che, in seguito a protratte alterazioni del sangue, si abbia, come reazione, una straordinaria rigenerazione nel senso di Weigert.

Qualunque sia, del resto, il valore di queste ipotesi, è certo che notevoli modificazioni del sangue si hanno per effetto di deboli dosi di raggi Roentgen, che quotidianamente e per lunghi anni, ad onta di tutte le precauzoni, agiscono sull'organismo dei radiologi.

Radio. — Le stesse modificazioni leucocitarie, che producono i raggi Roentgen, sono state osservate da Heineke, Perthes, Thies per azione del radio. Recentissimamente Giacchi ha dimostrato che sotto l'azione diretta del radio tanto l'emoglobina quanto i globuli rossi diminuiscono, mentre i globuli bianchi prima aumentano e poi diminuiscono. Schwarz ha osservato un caso di leucemìa in un chimico, che era stato per lungo tempo addetto alla preparazione del radio.

E siamo così, con i raggi Roentgen e più ancora col radio, allo studio delle alterazioni sanguigne professionali provenienti dal materiale di lavoro, che sono le più numerose e le più importanti.

4. IL MATERIALE DI LAVORO.

Il materiale di lavoro è quello che dà il maggior numero di malattie professionali ed anche le più anticamente note. Il materiale di lavoro agisce sopratutto come elemento tossico, producendo avvelenamenti acuti e cronici; ma agisce pure come veicolo di speciali infezioni, esempio il carbonchio, e finalmente anche producendo una speciale predisposizione morbosa come succede per l'inalazione di certe polveri rispetto all'evenienza della tubercolosi polmonare.

Veleni per il sangue sono quelle sostanze, per la cui azione chimica il sangue cambia visibilmente di colore o con opportune ricerche spettroscopiche lascia vedere abnormi linee di assorbimento, o presenta alterati i suoi costituenti elementari riconoscibili al microscopio (Rambousek). Possiamo quindi considerare in due gruppi le sostanze tossiche, secondo che agiscono sul sangue producendo prevalentemente alterazioni della sostanza colorante o degli elementi cellulari.

Sostanza colorante. — La sostanza colorante, l'emoglobina, è facilmente alterabile in virtù della grande avidità con cui essa fissa alcuni gas, che poi variamente la trasformano.

Ossido di carbonio. — Il gas, per il quale l'emoglobina ha maggiore avidità, 210 volte più che per l'ossigeno, è l'ossido di carbonio, che per ciò viene assorbito anche quando si trova in piccole quantità nell'aria ambiente; in una atmosfera che contenga 21 % di ossigeno e 0,1 % di ossido di carbonio, l'emoglobina assorbe il 50 % di ambedue i gas; ed in un'atmosfera che contenga 1 % di ossido di carbonio l'uomo e gli animali inferiori muiono rapidamente, perchè tutta la loro emoglobina viene legata dall'ossido di carbonio. Il 0,04 % di ossido di carbonio combina 40 % di emoglobina, il 0,25 % di ossido di carbonio combina 60 % di emoglobina; e questo, secondo Dennig, è il limite massimo, oltre il quale la vita non è più possibile. In quattro casi mortali di avvelenamento per ossido di carbonio Smith trovò nel sangue rispettivamente 57 %-69,5 %-76,6 % e 83 % di carbossiemoglobina. Secondo C. Foà l'emoglobina disciolta uniformemente nel plasma sanguigno si combina con l'ossido di carbonio introdotto per via respiratoria 10 minuti più tardi che l'emoglobina contenuta nei globuli rossi.

La carbossiemoglobina dà al sangue un color rosso-scarlatto vivo e allo spettroscopio presenta due strie di assorbimento, che son simili a quelle dell'emoglobina, ma più pallide, più diffuse, collocate più verso il violetto, divise da uno spazio chiaro assai meno brillante, e non modificabili per aggiunta di solfuro d'ammonio. La carbossiemoglobina rappresenta una combinazione più stabile dell'ossiemoglobina, perchè l'ossigeno di quest'ultima è spostato dall'ossido di carbonio, ma non perfettamente stabile perchè è decomposta dall'ossigeno in eccesso con formazione di ossiemoglobina, e meno stabile della solfoemoglobina e della cianoemoglobina perchè cede l'ossido di carbonio nel vuoto e quando è attraversata dall'azoto dall'idrogeno e sopratutto dall'ossigeno. Perciò l'uomo avvelenato con ossido di carbonio si rifà rapidamente se è portato a respirare all'aria libera, e più rapidamente ancora se è messo a respirare ossigeno puro, come hanno constato Rogovin e Friend, o se gli si inietta ossigeno nelle vene come ha fatto Mariani.

Ma l'emoglobina legata all'ossido di carbonio non può più, in tutto od in parte secondo il grado dell'avvelenamento, adempire alla sua funzione di veicolo di ossigeno. E si è a lungo discusso se le conseguenze dell'avvelenamento da ossido di carbonio si debbano al difetto d'apporto di ossigeno nei tessuti, o proprio all'azione tossica del-

l'ossido di carbonio. La maggior parte degli autori — tra i quali particolarmente A. Raenkel, F. Hoppe-Seyler, Loewy e Zuntz, Haldane, Kunkel, A. Mosso, Wachholz — inclinano per la prima ipotesi, sopratutto per il fatto che l'apporto di ossigeno elimina rapidamente ogni disturbo, e che gli animali privi di emoglobina, come gli insetti, tollerano impunemente l'ossido di carbonio. Ma altri autori — come Linossier, Geppert, Runeberg — sono di ben diversa opinione; non credono che tutto si debba al difetto d'ossigeno, e si appoggiano specialmente al fatto che nell'uomo si hanno secondariamente forme morbose speciali in seguito ad avvelenamento da ossido di carbonio, come dimostrano i casi di Becker, Rendu, Stolper, Panski, Runeberg, Sibelius, De Renzi e mio.

Nell'avvelenamento per ossido di carbonio Saiki e Wakayama hanno trovato nel sangue diminuita non solo la percentuale dell'ossigeno, ma anche quella dell'anidride carbonica. Non pare che questa diminuzione di anidride carbonica possa attribuirsi a minor formazione di essa in seguito all'intossicazione dei tessuti, che ostacola le ossidazioni ;perchè, come H. Meyer ha da parecchi anni dimostrato, anche una fortissima diminuzione della formazione di anidride carbonica può solo dare un lieve e fugace abbassamento della sua percentuale nel sangue. Si è anche attribuito il fatto ad una più cospicua aerazione del sangue per effetto di una più attiva respirazione; ma nell'avvelenamento per ossido di carbonio la respirazione si modifica proprio in senso inverso a quello che assicurerebbe un più abbondante passaggio di anidride carbonica dal sangue all'aria esterna, senza dire che nelle ricerche di Saiki e Wakayama il sangue fu prelevato un tempo dopo l'avvelenamento assai maggiore di quello che, secondo le vecchie esperienze di A. Ewald, occorre per il ristabilirsi del normale contenuto di anidride carbonica nel sangue. Pare piuttosto che, nella maggioranza dei casi almeno, la diminuzione di anidride carbonica nel sangue debba attribuirsi alla diminuita alcalescenza di esso: senza dubbio per lo più la diminuzione dell'anidride carbonica è la causa della diminuita alcalinità del sangue; e che essa ne sia anche la causa principale nell'avvelenamento per ossido di carbonio,è dimostrato dal fatto che Araki titrimetricamente ha realmente trovata diminuita l'alcalinità del sangue, e Saito e Katsuyama nei polli durante lo avvelenamento per ossido di carbonio hanno trovato considerevolmente aumentato l'acido sarcolattico del sangue in media da 0,0269 % a 0,1227 %. E naturalmente bisogna pure ammettere che, oltre l'acido sarcolattico, anche altri acidi possano aumentare, segnatamente quelli che — come gli acidi solforico e fosforico — derivano dalla distruzione dell'albumina, che trovasi esagerata per l'avvelenamento da ossido di carbonio. La causa principale di questa diminuita alcalinità del sangue è da ricercarsi nel difetto di ossigeno. Galeotti trovò ridotta di circa 40 % l'alcalinità del sangue dopo alcuni giorni di permanenza sul Monte Rosa. Una più lieve diminuzione, d'altronde, egli potette osservare negli animali, che per una serie di ore aveva tenuto a respirare un miscuglio gassoso povero di ossigeno; e corrispondentemente in questi animali Mosso e Marro trovarono una diminuzione dell'anidride carbonica del sangue. Si può ritenere per

certo, quindi, che la causa della diminuita alcalinità del sangue nell'avvelenamento per ossido di carbonio è il difetto di ossigeno, che può menare fino all'acidificazione dell'organismo, dalla quale forse dipende, secondo LOEWI, lo stato narcotiforme degli avvelenati con gas-luce.

In parecchi casi di avvelenamento per ossido di carbonio JAKSCH, LIMBECK, REINHOLD e MUENZER hanno trovato poliglobulìa sino a 11.200.000, come ha anche confermato il Comitato inquirente della una poliglobulìa anemica. SACCONE ha trovato molti eritrociti, nei quali con la colorazione vitale si aveva la sostanza reticolo-filamentosa in bleu e la granulare in rosso-viola. Spesso si ha lieve leucocitosi, che, secondo GILMANN THOMPSON, acquista triste significato prognostico quando oltrepassa un certo grado; ROTH ha trovato sempre assenti le cellule eosinofili.

Non si arriva mai ad una saturazione del sangue con ossido di carbonio, ma il sangue acquista una colorazione rosso-vermiglia che persiste anche dopo la morte; mentre i globuli non subiscono notevoli alterazione strutturale, ma non sono più adati agli scambi respiratorî, non potendo più ceder l'ossigeno spostato dall'ossido di carbonio. È facile quindi intendere i gravissimi fenomeni che si hanno per un cospicuo assorbimento di ossido di carbonio: si ha una vera soffocazione interna.

KIONKA ha dimostrato negli animali come l'ossido di carbonio faccia aumentare la coagulabilità intravitale del sangue; egli quindi sospetta che i focolai di rammolimento cerebrale che si hanno nell'uomo per effetto dell'avvelenamento da ossido di carbonio, sieno dovuti ad una trombosi vasale.

Gas-luce. — L'intossicazione cronica da ossido di carbonio si ha specialmente per inalazione di gas-luce negli operai dell'illuminazione a gas. Sebbene nell'avvelenamento da gas-luce entrino anche altri veleni, pure nel miscuglio dei diversi gas l'ossido di carbonio ha l'azione preponderante. Per questo avvelenamento nella forma acuta MUENZER e PALMA e LIMBECK hanno trovato una poliglobulìa che è stata attribuita alla stasi venosa; mentre nella forma cronica, protratta per mesi e anni, si ha una anemìa più o meno grave, che talvolta, secondo GRAWITZ, può perfino assumere i caratteri dell'anemìa perniciosa per una possibile azione diretta sugli eritrociti, che presenterebbero delle alterazioni morfologiche degenerative. ZUCCOLA ha visto nelle forme meno gravi comparire poichilocitosi ed anisocitosi con rari policromatofili e normoblasti, ma sopratutto una diminuzione di resistenza degli eritrociti proporzionale all'intensità dell'avvelenamento, non che una leucocitosi che è tanto più notevole e tanto più rapidamente compare e poi scompare per quanto migliori sono le condizioni della crasi sanguigna primitiva del soggetto. ROTH ritiene che sia caratteristica dell'avvelenamento da ossido di carbonio e da gas-luce la scomparsa degli eosinofili con iperleucocitosi neutrofila.

La diagnosi dell'avvelenamento da ossido di carbonio si fa obiettivamente in base all'aspetto più rutilante del sangue ed all'analisi spettrale, in cui si hanno presso a poco le stesse strie di assorbimento

dell'ossiemoglobina con la caratteristica differenza che le sostanze riducenti (solfuro d'ammonio) trasformano le due strie di assorbimento dell'emoglobina in una sola stria lunga che occupa presso a poco tutto lo spazio compreso tra le due prime (stria di riduzione di STOKES), ma non modificano affatto lo spettro della carbossiemoglobina che non è riducibile.

Nickel-carbonile. — Nell'avvelenamento per nickel-carbonile si hanno gli stessi fatti notati per l'ossido di carbonio.

Anidride carbonica. — La carbodiossiemoglobina, che si ha per avvelenamento da anidride carbonica, dà invece al sangue un color rosso-scuro ed all'analisi spettrale quasi le stesse strie dell'emoglobina con un più forte assorbimento dei raggi verdi e verdi-bleu. C. FOÀ ha dimostrato che l'emoglobina disciolta cede il proprio ossigeno ed assorbe l'anidride carbonica solo quando tutta la massa sanguigna sia ridotta estremamente venosa. Pare, da ricerche di HAMBURGER e di BOTTAZZI, che l'anidride carbonica intacchi anche gli eritrociti, i quali perderebbero quantità considerevoli di sostanza proteica.

Biossido di azoto. — Anche il biossido d'azoto combina facilmente l'emoglobina, spostandone l'ossigeno e l'ossido di carbonio, e dando la nitrodiossiemoglobina, la quale presenta, sebbene sensibilmente più pallide, le stesse strie di assorbimento dell'ossiemoglobina, senza che esse però si modifichino per azione delle sostanze riduttrici.

Sostanze metaemoglobinizzanti. — Molte sostanze lasciano fissare sulla emoglobina una parte dell'ossigeno in una combinazione più stabile, che non sia quella dell'ossiemoglobina, pur rimanendo come in questa la quantità dell'ossigeno spostabile. Si ha così la metaemoglobina, la quale conferisce al sangue un color cioccolatte o bruno-sepia, ed allo spettroscopio presenta in soluzione alcalina una stria di assorbimento nel rosso tra C e D con tutto il resto dello spettro oscuro, ed in soluzione più diluita una stria tra E e F ed un assorbimento completo tra indaco e violetto.

Molte sostanze possono dar luogo a formazione di metaemoglobina, e particolarmente, secondo la classificazione di DITTRICH:

1° alcune sostanze ossidanti, come l'ozono, il jodo, i clorati, i nitrati, i permanganati, il ferrocianuro di potassio;

2° alcune sostanze riducenti, come l'idrogeno nascente, il pirogallolo, la brenzcatechina, l'idrochinone, l'alloxantina;

3° alcune altre sostanze, infine, che non sono ossidanti nè riducenti, e delle quali fanno parte, col gruppo dei nitro- ed amido-derivati della serie alifatica ed aromatica, l'acetanilide, l'acetofenetidina e la toluidina.

Qualcuna di queste sostanze intacca anche i globuli rossi.

Per la patologia professionale sono particolarmente importanti alcune sostanze del primo e dell'ultimo gruppo.

Tra le sostanze ossidanti meritano di essere ricordate specialmente il nitrobenzolo, il clorato di potassio e l'acido cromico. Avvelenamenti per nitrobenzolo si hanno facilmente nelle fabbriche di colori d'anilina e di sostanze esplosive per inalazione di vapori di nitrobenzolo; ed allo stesso modo si hanno avvelenamenti per nitroglicerina nelle fabbriche di dinamite. Il clorato di potassio entra in diverse industrie e lavorazioni, ma rarissimamente determina in esse casi di avvelenamento. Il clorato di potassio distrugge gli eritrociti e produce quindi emoglobinemìa e nei casi gravi anche emoglobinuria e perfino anuria uremia e morte: per esso il sangue assume il caratteristico color cioccolatte, e talvolta questo colore presenta anche l'urina quando vi si trova gran quantità di metaemoglobina. L'acido cromico è uno dei più potenti veleni del sangue: anche per piccole proporzioni di acido cromico in soluzione, o piccole parti di cromati assorbite attraverso ferite o mucose, si possono avere gravi dissoluzioni del sangue e formazione di metaemoglobina.

Molto importanti sono anche le sostanze del terzo gruppo, i nitro- ed amido- derivati della serie alifatica ed aromatica. Questo importantissimo gruppo può dividersi in due sottogruppi: quello dei nitroderivati della serie alifatica comprendente la nitroglicerina ed il nitrito d'amile; e quello dei nitro- ed amido- derivati della serie aromatica comprendente il nitrobenzolo, il nitrotoluolo, il nitroxilolo, il dinitrobenzolo, il nitroclorobenzolo, il nitrofenolo, il trinitrofenolo o acido picrico, la nitroftalina, l'azobenzolo, l'anilina, la toluidina, la paranitroanilina, la parafenilendiamina.

Tutte queste sostanze, per ordine decrescente d'azione, possono disporsi in quattro classi: della prima fanno parte il permanganato di potassio, il ferricianuro ed il ferrocianuro di potassio, il nitrito di potassio, l'idrossilamina cloridrica; della seconda l'olio di terebentina, la fenilidrazina e l'acido gallico; della terza l'acido picrico, il naftoloα, l'acido crisofanico, la florogludina, il bisolfito di sodio, l'acetanilide, il pirogallolo, l'antimoniato di potassio, il cloruro di calcio; della quarta lo zucchero di canna e la glicerina.

L'anilina, anche nelle piccole dosi che son presenti nei suoi derivati che si utilizzano per via interna a scopo terapeutico, può dar luogo a formazione di metaemoglobina, come si è osservato sopratutto in seguito all'uso dell'acetanilide o antifebbrina. Tra le sostanze più comuni dell'industria chimica, il cui assorbimento anche in piccole quantità attraverso una lesione cutanea, può dar luogo a formazione di metaemoglobina, sono da ricordare l'idrazina, particolarmente la fenilidrazina, ed anche la fenolftaleina così largamente usata come indicatore per la titolazione degli acidi e degli alcali.

È assai facile, per azione di queste sostanze metaemoglobinizzanti, trovare eritrociti variamente alterati, e singolarmente poichilociti, eritrociti nucleati e policromatofili; mentre pei globuli bianchi si trovano progressiva leucocitosi con diminuzione degli eosinofili, fatti di rigonfiamento e di degenerazione, e sopratutto dei granuli, descritti da Kroenig come granuli di metaemoglobina, di forma irregolare, di grandezza diversa, di tonalità di colore varia tra il giallo-paglierino, il giallo-scuro, il grigio-bleuastro, il bruno-sepia ed il bruno-scuro.

Ma, secondo Mazzotto, questi granuli endocellulari non sono in rapporto con fenomeni di scarsa od intensa metaemoglobinemìa, e probabilmente si hanno anche per azione di altri veleni emolitici; per cui il loro reperto non può servire per la diagnosi di avvelenamento da sostanze metaemoglobinizzanti quando l'esame spettroscopico risulta negativo.

Secondo Dennig la tolleranza dell'organismo per la metaemoglobina è notevole, e solo quando due terzi dell'ossiemoglobina sono trasformati in metaemoglobina, la vita comincia a mancare. È caratteristico, per la formazione di metaemoglobina, il colorito turchino-grigio delle mucose e talvolta anche di tutta la superficie del corpo.

Idrogeno solforato. — L'idrogeno solforato — che si sviluppa dai cadaveri in putrefazione, nei laboratorî, nelle cloache, nelle latrine, nei letamai — è uno dei più potenti veleni del sangue: nella proporzione di 0,15 ‰ nell'aria è ancora innocuo anche dopo parecchie ore d'azione; ma al 0,15 ‰, secondo Lehmann, provoca in poche ore gravi disturbi, giacchè tra l'altro, secondo Sanarelli, si combina facilmente agli alcali del sangue ed impedisce così la traspirazione. Esso difficilmente si dimostra nel sangue anche negli avvelenamenti gravi per abbondante inalazione di esso. L'idrogeno solforato, secondo Hoppe-Seyler, si combina con l'ossiemoglobina e non con l'emoglobina ridotta, e così forma una solfometaemoglobina, la quale presenta, come la metaemoglobina, una stria di assorbimento nel rosso che scompare per aggiunta di solfuro di ammonio e potassa. Secondo Harnack si tratterebbe solo di solfoemoglobina, giacchè lo zolfo si combina proprio con l'emoglobina ridotta e non con l'ossiemoglobina. Nessuno però pare sia riuscito a dimostrare la solfometaemoglobina o la solfoemoglobina nel sangue degli individui avvelenati con idrogeno solforato, come io non l'ho potuta mai rinvenire nei cani avvelenati con anidride solforosa. Pare che essa si abbia solo negli animali a sangue freddo, giacchè negli animali a sangue caldo l'idrogeno solforato provoca a preferenza fenomeni nervosi, i quali producono la morte prima che le alterazioni del sangue abbiano avuto tempo di manifestarsi. Kobert crede che l'idrogeno solforato in vita non arrivi a produrre alterazioni dimostrabili del sangue, ma le produca solo nel sangue cadaverico. Ma gli ultimi studî di E. Meyer hanno potuto dimostrare che, quando si fa agire direttamente l'idrogeno solforato sul sangue, si ha formazione di solfoemoglobina allorchè l'idrogeno solforato raggiunge nel sangue la percentuale di 0,00578, e che sulla formazione di solfoemoglobina influiscono: l'alcalinità, giacchè l'aggiunta di carbonato di sodio la favorisce; la temperatura, poichè a 40° la solfoemoglobina si forma più presto che a bassa temperatura; la specie animale, su cui non abbiamo sufficienti indicazioni. Meyer ha potuto constatare la solfoemoglobina anche nel sangue estratto dalla carotide dei conigli ancora viventi avvelenati con idrogeno solforato. Il Lewin ha visto che lo zolfo dalla solfoemoglobina è spostato sia dall'ossigeno sia dall'ossido di carbonio.

Solfoantimoniato di sodio. — Lewin ha notato che la solfoemoglobina nel sangue si ha anche nell'avvelenamento da solfoantimonito di sodio (sale di Schlippe), che, per l'azione dell'acido carbonico, si scinde in solfuro d'antimonio idrogeno solforato e carbonato di sodio; ed in questo caso è più facile dimostrare *in vivo* la solfoemoglobina nel sangue, perchè l'idrogeno solforato agisce allo stato nascente.

Idrogeno arsenicale. — L'idrogeno arsenicale distrugge gli eritrociti e trasforma l'ossiemoglobina in metaemoglobina.

Acido cianidrico. — L'acido cianidrico, che in parecchie industrie può riuscire pericoloso, produce una cianometaemoglobina, studiata da Kobert nel 1891, la quale fa apparire il sangue colorato in un rosso assai vivace, il che dipende da ciò che, per la presenza di acido cianidrico, i tessuti perdono la proprietà di fissare ed utilizzare l'ossigeno, e si ha quindi un'asfissia interna per presenza di un eccesso di ossiemoglobina. Questa cianometaemoglobina — che dà una caratteristica ampia stria di assorbimento nel verde, del tutto simile a quella dell'emoglobina ridotta, ma non modificabile per l'agitazione in presenza d'aria — è stata ulteriormente studiata da Zeynek, il quale ha dimostrato che si tratta di una combinazione chimica nella quale una molecola di emoglobina lega fortemente una molecola di cianogeno, per cui si deve parlare di cianemoglobina. Questo composto resiste alla putrefazione anche più della carbossiemoglobina, e non si scinde per azione di altri gas indifferenti o del vuoto o della temperatura fino a 40°.

Del tutto analoga alla cianometaemoglobina, secondo Zeynek, è la fotometaemoglobina, descritta dal Bock nel 1895 e prodotta dall'azione della luce sulla metaemoglobina derivante dal ferrocianuro di potassio, dal quale la luce fa liberare acido cianidrico.

Acetilene. — Un'altra combinazione di emoglobina si può avere con l'acetilene.

Corpuscoli del sangue. — Ma già parecchi di questi veleni, che modificano la sostanza colorante del sangue, ne alterano anche gli elementi cellulari, e specialmente parecchie sostanze metaemoglobinizzanti riescono pure emolitiche. Hayem, per ciò, divideva in due gruppi le sostanze metaemoglobinizzanti, secondo che formano la metaemoglobina negli stessi corpuscoli rossi senza in alcun modo danneggiarli, come fanno il nitriro d'amile e la cairina; oppure la formano distruggendo o dissolvendo contemporaneamente gli eritrociti. Le sostanze di quest'ultimo gruppo si suddividono in tre sottogruppi: nel primo di essi son comprese quelle sostanze che, come il nitrito di sodio e l'acido pirogallico, in parte dissolvono gli eritrociti e formano metaemoglobina tanto con la emoglobina disciolta del plasma quanto con quella degli eritrociti intatti; nel secondo quelle sostanze che, come il ferrocianuro di potassio, agiscono solo sull'emoglobina disciolta e non su quella degli eritrociti intatti; nel terzo

infine i sali dell'acido clorico, i quali ad alte dosi trasformano rapidamente nell'organismo l'ossiemoglobina degli eritrociti indisciolti in metaemoglobina e quindi ammazzano per asfissìa, e a dosi moderate, agendo lentamente, dissolvono i globuli rossi e formano metaemoglobina.

Quando l'azione emolitica dei veleni del sangue è intensa, può aversi la dissoluzione degli eritrociti direttamente nel sangue, ed allora l'emoglobina passa nel siero che si colora più o meno intensamente in rosso-rubino e si ha l'emoglobinemìa, mentre le parti più resistenti degli eritrociti circolano come ombre incolori. Se la quantità di emoglobina disciolta non è cospicua, una parte di essa dalle cellule epatiche è trasformata in bilirubina, mentre un'altra parte, come sostanza colorante ferruginosa — emosiderina —, si accumula nel fegato, nella milza e nel midollo osseo, ed i detriti cellulari in massima parte si depositano nella milza, che subisce quindi un ingrandimento più o meno notevole. Per l'aumentato afflusso di emoglobina al fegato e per la conseguente aumentata formazione di pigmento biliare (bilirubina), la bile s'ispessisce, si ha quindi un assorbimento dei pigmenti biliari attraverso i vasi linfatici delle vie biliari, e si costituisce così un ittero, l'ittero ematogeno degli antichi autori che è oggi ritenuto come un ittero da riassorbimento. Se l'azione emolitica è più intensa e circola nel sangue una grande quantità di emoglobina disciolta, il fegato può essere insufficiente a trasformarla tutta, ed allora una certa quantità di essa arriva ai reni e si elimina inalterata dando emoglobinuria. E siccome nella maggioranza di tratterà rispettivamente di metaemoglobinemìa e metaemobinuria, come si può riconoscere alle prove chimiche ed all'analisi spettrale. Nei casi più gravi si può avere nel rene una ostruzione dei canalicoli uriniferi da parte di zolle di emoglobina, e quindi una diminuzione della diuresi e perfino l'anuria.

Ma l'azione emolitica, quella che mena ad una diretta ed immediata dissoluzione dei corpuscoli del sangue, non è la sola che i veleni del sangue possono esercitare sui globuli. A quest'azione plasmolitica Grawitz contrapone un'azione plasmotropica, la quale non produce la distruzione diretta od immediata dei corpuscoli, ma solo un'alterazione del loro protoplasma con conseguente riduzione della durata della loro vita. Noi conosciamo un certo numero di sostanze che hanno assolutamente ed esclusivamente un'azione plasmotropica; ma le sostanze che ad una certa dose hanno un'azione plasmolitica, generalmente a dosi più piccole hanno esclusivamente azione plasmotropica. D'altronde la conseguenza finale dell'azione plasmotropica è appunto un'aumentata distruzione dei globuli nel fegato e nella milza, e quindi una diminuzione del loro numero. In molti casi, però, si può avere soltanto alterazione senza distruzione, per lo meno evidente, dei globuli.

Le alterazioni globulari possono interessare tanto i globuli rossi quanto i globuli bianchi.

Le modificazioni dei globuli rossi possono riguardare il numero, la volumetria, la morfologia, la struttura e l'affinità cromatica degli eritrociti. Son troppo note e banali le modificazioni di numero —

dalla poliglobulìa alla oligoglobulìa —, quelle di volume o anisocitosi — dai gigantociti ai microciti —, quelle di forma con tutti i diversi tipi di poichilociti. Le modificazioni di struttura riguardano sopratutto la persistenza del nucleo o di residui nucleari, per cui si hanno eritrobasti di varia grandezza e con diverse affinità cromatiche, corpi di Jolly, corpi anulari di Cabot, granulazioni azzurrofile, policromatofilìa, basofilìa, ecc.

Così pure per i globuli bianchi possiamo avere modificazioni quantitative e qualitative: tra le prime la leucopenìa e la leucocitosi globali e parziali; tra le seconde le cellule immature — che comprendono i mielociti, i promielociti, i mieloblasti e gli emocitoblasti e le cellule patologiche che sono sia le cellule mature od immature in preda a processi degenerativi — degenerazione albuminosa grassa picnotica vacuolare ecc. — sia cellule del tutto abnormi che non hanno alcun rapporto con le cellule mature od immature e sono le cellule di Rieder quelle di Tuerk o forme irritative e le plasmazellen.

Le alterazioni globulari sono anche più interessanti delle distruzioni globulari. Possiamo dire che l'introduzione nell'organismo di qualsiasi sostanza tossica provoca una reazione globulare, la quale procede presso a poco come quella delle infezioni. Questa reazione entro certi limiti può considerarsi quasi come specifica per ciascuna sostanza o ciascun gruppo di sostanze ed in rapporto anche col carattere acuto o cronico dell'intossicazione. Così, in generale, nelle intossicazioni croniche si ha leucopenìa con ipopolinucleosi specialmente nel saturnismo e nell'idrargirismo cronico, meno decisamente nello alcoolismo cronico. Invece in diverse intossicazioni acute — da piombo, alcool, mercurio, morfina, etere, antipirina — si ha leucocitosi con polinucleosi. Ed anche la dose ha notevole importanza: Bentivegna e Carin infatti con dosi non mortali di arsenico sublimato o jodo, hanno trovato leucocitosi, mentre con dosi mortali hanno ottenuto leucopenìa; e secondo Wilkinson la chinina a piccole dosi produce leucocitosi polinucleare, a dosi mortali invece leucopenìa con ipopolinucleosi. E la reazione leucocitaria dipende pure dalla specie animale dall'età e dalle condizioni e predisposizioni del soggetto intossicato, i cui organi emopojetici possono avese diversa capacità a reagire: così s'intendono le differenze individuali che presenta la reazione determinata in diverse persone dalla stessa dose di una medesima sostanza. L'intensità della reazione ha anche rapporto con la via di penetrazione della sostanza tossica e col grado di infiammazione locale da essa prodotta: è così che i sali, gli alcali, gli acidi diluiti, in generale, producono lieve reazione; mentre il mercurio, l'antimonio, il solfato di rame, il nitrato d'argento, la digitossina, la sapotossina, i vescicanti provocano una leucocitosi assai più intensa. E questa leucocitosi può assumere formole diverse secondo le diverse sostanze tossiche. È essenzialmente caratterizzata da una mononucleosi la reazione leucocitaria della lecitina, della pilocarpina e sopratutto del jodo, le quali sostanze provocano solo una polinucleosi passeggiera. La maggior parte delle sostanze tossiche — come gli alcaloidi, le nulcleine ecc. — producono invece una polinucleosi neutrofila. La polinucleosi basofila è stata solo eccezionalmente riscontrata nell'avvelenamento da piro-

dina. La polinucleosi eosinofila è stata osservata nell'avvelenamento da ossido di carbonio, fosforo, mercurio, nitrobenzolo, benzina, acido picrico, canfora, salicilato di sodio, antipirina, acetanilide, joduro di potassio: essa d'altronde si osserva quasi costantemente nella fase terminale di qualsiasi reazione leucocitaria tossica. In generale sono i veleni plasmolitici quelli che, per distruzione degli eritrociti o per stimolazione del midollo osseo, determinano una notevole leucocitosi, come hanno potuto osservare Erlich nell'uomo e Rieder sperimentalmente negli animali.

Veleni plasmotropici. — Tra le sostanze plasmotropiche vanno in prima linea considerati alcuni metalli pesanti, che, per lento e protratto assorbimento, producono degli stati anemici, i quali sono caratterizzati dal pallore del volto e dall'oligoglobulìa con oligocromoemìa, e dipendono, oltre che da un'azione diretta sul sangue e sugli organi emopojetici, anche da alterazioni delle vie digerenti e da disordini delle loro funzioni.

Piombo. — Tra questi metalli pesanti abbiamo il prototipo delle sostanze plasmotropiche, le quali producono alterazioni morfologiche più che dissoluzione degli eritrociti, il piombo. Del piombo, che nell'organismo forma degli albuminati più che dei cloruri, si caricano gli eritrociti, a preferenza del siero, e lo diffondono negli organi e nei tessuti, ove si fissa combinandosi specialmente con le nucleo-albumine dei nuclei delle cellule più attive, quali sono i leucociti, che son dotati di un potere fagocitario eguale a quello degli endotelii vasali. E l'inglobamento delle particelle piombifere per parte dei macrofagi, che traversano la mucosa delle vie digerenti, realizza l'incorporamento o l'assorbimento del veleno fin nell'intimo dell'organismo. Le modificazioni della crasi sanguigna, quindi, son tra le prime a comparire nell'intossicazione saturnina; e, sebbene un'anemìa apparente nei saturnini sia stata intravista già da Tanquerel des Planches, da Andral, da Becquerel, da Rodaier, le alterazioni ematiche più importanti sono state studiate del tutto recentemente.

In tutti i saturnini, ed abbastanza presto, si hanno le note generali dell'anemìa: facile stanchezza, dispnea e palpitazioni alle più piccole fatiche, soffî anemici, spesso edemi meccanici, ed un pallore speciale del volto. È un pallore misto ad una tinta grigio-fosca, come quella di chi è continuamente esposto alle intemperie delle stagioni, dovuta ad impregnazione del derma e dell'epidermide per parte del piombo e dei derivati dell'emoglobina; spesso si aggiunge anche una tinta subitterica delle mucose già pallide, che può divenire decisamente itterica per alcune complicanze intecorrenti, sopratutto durante gli episodî acuti della colica.

Già le prime ricerche di Malassez, Hayem, Grawitz, Arnozan, Renaut, Bouchard constatarono nel sangue circolante dei saturnini il piombo in quantità apprezzabile sia allo stato libero sia sotto forma di albuminato, e contemporaneamente una notevole diminuzione del tasso emoglobinico fino al di sotto della metà — a 40 in un caso di Wolff — per esagerata distruzione di emoglobina, donde una straor-

dinaria abbandanza di pigmento ocra, pigmento ferruginoso che va e depositarsi negli elementi cellulari e nelle trabecole connettivo-vascolari, contribuendo così alla genesi della cachessìa pigmentaria, Fu per questo che MARAGLIANO sospettò nel siero dei saturnini un particolare potere globulicida. Ed HAYEM fece notare come l'anemìa del saturnismo fosse del tutto simile a quella della clorosi, un'anemia per esagerata disintegrazione degli eritrociti, che ha per esponente sopratutto la cospicua oligocromoemìa già notata, ed inoltre la poichilocitosi, l'anisocitosi per abbondanza di globuli nani, ed una oligoglobulìa molto notevole. Già MALASSEZ nel 1873 aveva osservato, invece, un aumento del diametro degli eritrociti e perfino megaloblasti nei casi più gravi; ed inoltre un aumento della rigidità degli eritrociti con quella perdita della loro elasticità, come è stato confermato poi anche da GLIBERT. Ma fu assai più tardi, nel 1899, per opera sopratutto di GRAWITZ e HAMEL che si ebbe la dimostrazione che il piombo è un veleno del sangue ed agisce con uno speciale meccanismo, il quale si esplica non con l'emolisi ma con la basofilìa ed un'alterazione granulosa degli eritrociti: fu così che si oppose la costanza delle alterazioni morfologiche alla rarità della distruzione degli eritrociti nella intossicazione saturnina. In seguito ERBEN potette dimostrare un alto contenuto di ferro e di grasso nel siero di sangue dei saturnini, e potette concludere che nel saturnismo, come nell'anemìa perniciosa, si ha una esagerata distruzione di globuli sanguigni, la quale, più che nel torrente circolatorio, avviene negli organi. BEHREND e SABRAZÈS segnalarono l'abbondanza dei corpuscoli di POGGI.

Estendendo le loro ricerche, GRAWITZ ed HAMEL potettero poi assodare che: abbondanti eritrociti con degenerazione granulosa si trovano in tutti i saturnini ed hanno un grande valore diagnostico; anche i lavoratori in piombo, che non presentano ancora alcun fenomeno morboso, hanno più o meno abbondanti globuli in degenerazione granulosa; il numero dei globuli degenerati è generalmente proporzionale alla gravità degli altri sintomi morbosi; i globuli con degenerazione granulosa in qualche settimana scompaiono dal sangue quando i saturnini si sottraggono all'azione del piombo e si curano con sostanze eliminatrici, bagni, ecc. Queste conclusioni, pienamente confermate da MORITZ, TORDAY, VAN EMBDEN e KLEERCKOPER, BUSING, hanno assegnato una grande importanza per la diagnosi precoce del saturnismo agli eritrociti con granulazioni basofile, i così detti eritrociti punteggiati del GRAWITZ.

Secondo SCHMIDT basta somministrare con gli alimenti quotidianamente ai conigli 5 milligrammi di piombo per kg. di peso del corpo durante un periodo di due settimane o milligrammi 2 $^1/_2$ per via ipodermica per 10 giorni, perchè si abbino in essi eritrociti con granulazioni basofile; i quali, secondo CAROZZI, si troverebbero più facilmente nei periodi precocissimi, quando l'individuo ha solo lievi turbe gastriche ed anoressìa o anche è in uno stato di benessere assoluto. E GRAWITZ ed HAMEL ritengono che questa degenerazione granulare degli eritrociti sia l'unico segno precoce e patognostico del saturnismo, e che non si abbia in alcun altro avvelenamento, singolarmente negli avvelenamenti da acido solforico, mercurio, lisolo, acido

ossalico, clorato di potassio, sale ammoniaco. LOEWENTHAL però l'ha potuta dimostrare nel sangue di cavie mantenute in condizioni antigieniche o trattate con iniezioni endoperitoneali di cloruro di zinco e solfato di cerio; e le stesse alterazioni KEIL ha notato nell'avvelenamento per ossidulo di cobalto, ossido di carbonio e gas-luce, ed in piccole proporzioni anche in un mangiatore di arsenico; come negli idrargirici le hanno trovate BIONDI, GIGLIOLI, ROMEY, GASPERIN. Esse si trovano pure negli avvelenamenti per rame, zinco, dinitrobenzolo, fenilidrazina, toluilendiamina, atropina; ed inoltre ancora nell'anemia perniciosa, nella cloroanemia, nell'anemia semplice, nella leucemia e pseudoleucemia, nella diatesi emorragica, nell'ittero acuto e cronico, nella cirrosi epatica, nella nefrite, nel diabete, nel reumatismo articolare cronico, nelle malattie infettive acute, nella sifilide, nella turbercolosi, nel carcinoma, e perfino nel sangue di persone del tutto sane, come attestano le ricerche di STRAUSS, ULLMAN, SENATOR, SCHUR e LOEWY, COSOLO, REITU, SILBERSTEIN e P. SCHMIDT, e secondo NAEGELI in seguito ad ingestione di sanguinaccio e di emoglobina; mentre possono mancare nel saturnismo in atto con orlo gengivale ed eliminazione di piombo per le urine.

P. SCHMIDT ritiene che quando negli individui a contatto col piombo si trovano più di 100 eritrociti con granulazioni basofile su di un milione di corpuscoli rossi, è sicura la diagnosi di saturnismo; ma egli stesso su 546 individui che maneggiavano piombo ne ha trovati 72,9 % senza granulazioni basofile, 17,9 % con una proporzione di eritrociti punteggiati non superiore a 100:1.000.000, e solo 9,2 % con più di 100 eritrociti punteggiati per ogni milione di globuli; in 301 operai senza sintomi clinici di saturnismo ha trovato il 5,9 % con più di 100 eritrociti punteggiati per ogni milione di globuli; e tanto egli che TRAUTMANN hanno trovato più di 100 eritrociti punteggiati per ogni milione di globuli anche in persone assolutamente sane, le quali del resto, secondo TRAUTMANN, 21 volte su 100 presentano eritrociti punteggiati. TRAUTMANN vorrebbe per ciò portare a 300:1.000.000 la proporzione di globuli con granulazioni basofile che possa avere importanza per la diagnosi di saturnismo, ma a questa proporzione arriva solo meno di $^1/_5$ dei saturnini esaminati, ed in questi casi si ha già un'anemia notevole. D'altro canto, come ho già detto, NAEGELI ha trovato nessuno o solo pochi eritrociti punteggiati quando nell'urina si poteva dimostrare il piombo e v'era perfino un classico orlo sulle gengive, come hanno potuto anche confermare BUESING, GOETZL, NATES, MUELLER, SCHINDLER, E. MEYER e SPERONI hanno fatto anche notare che si possono trovare gli eritrociti punteggiati assenti un giorno e abbondantissimi nei giorni consecutivi. Il NAEGELI crede che essi si possano avere solo per una assai attiva rigenerazione del sangue, ma non in assenza di qualsiasi anemia: la proporzione degli eritrociti punteggiati non è infatti in alcun rapporto con la gravità dei fenomeni saturnini, ma è bene in rapporto con la gravità dell'anemia, e WOLFF li ha visti mancare del tutto nel sangue di un saturnino moribondo. Per questo rapporto col grado dell'anemia e sopratutto con l'intensità dei processi rigenerativi del sangue, si son visti forse gli eritrociti punteggiati a preferenza nelle forme ini-

ziali del saturnismo, quando il sangue per primo è colpito ed i processi rigeneratori possono esplicare ancora tutta la loro attività.

Comunque, l'importanza delle granulazioni basofile degli eritrociti, come elemento di diagnosi precoce e come segno del progredire della cura, resta molto scossa per il fatto che queste granulazioni sono ben lungi dall'essere un sintoma speciale del saturnismo o per lo meno una evenienza poco comune al di fuori dell'intossicazione saturnina.

Le granulazioni basofile quindi non possono essere costituite da un composto di piombo come voleva Keil. Esse furono da prima ritenute come residui nucleari da Askanazy e da Lazarus, Pappenheim, Zenoni, Engel, Litten, Sabrazès, Jawein, P. Schmidt; ma Grawitz ebbe a dimostrarne l'origine protoplasmatica trovandoli spesso negli eritrociti nucleati ed anche negli eritroblasti in mitosi e mai nel midollo osseo, e vedendoli colorarsi con i colori protoplasmatici e non con quelli nucleari; e così li ritenne come segno di degenerazione granulare del protoplasma ossifilo degli eritrociti, ciò che finirono con l'accettare anche Askanazy e tutti coloro che prima ne avevano ammesso l'origine nucleare. Ma Pappenheim, Engel, Bloch, P. Schmidt hanno potuto dimostrare queste granulazioni in condizioni fisiologiche nel sangue degli embrioni del sorcio bianco, Reggiani le ha trovate negli eritrociti del midollo osseo di cavie avvelenate con piombo; e per ciò Naegeli, Engel, Blumenthal e Morawitz, Askanazy, Sabrazès, Pappenheim, Ferrata, Koenig hanno finito con l'ammettere che le granulazioni basofile caratterizzano globuli rossi giovani e sono quindi indice di rigenerazione, derivano dalla cromatina o paracromatina nucleare (Engel, Sabrazès, Naegeli, Blumenthal e Morawitz, Schmidt, Ferrata, Koenig) o — come la policromafilìa — del protoplasma primitivamente basofilo degli eritroblasti (Grawitz, Bloch, Weidenreich, Askanazy, Tuerk).

Nell'avvelenamento da piombo si hanno granulazioni basofile tanto negli eritrociti circolanti quanto in quelli degli organi emopoietici, come hanno potuto dimostrare Naegeli, Ferrata e Reggiani: e questo conferma la natura rigenerativa delle granulazioni basofile, provata anche dal fatto che solo le piccole dosi di sali di piombo, ma non le dosi abbondanti, provocano la granulobasofilìa, come concordemente hanno costatato Naegeli, Sabrazès e Lutoslawski. Sebbene la granulobasofilìa non sia esclusiva delle intossicazioni in genere e della intossicazione da piombo in ispecie, pure solo nelle intossicazioni si ha con molta frequenza e facilità; e siccome nella normale emopoiesi dell'animale completamente sviluppato non si formano granulazioni basofile ,bisogna ammettere con Pappenheim, Naegeli, Lazarus e Ferrata che si tratta di una forma di rigenerazione atipica per l'individuo adulto ed assai vicina, se non identica, al meccanismo di maturazione dei globuli nucleati dell'embrione: si tratterebbe, quindi, di una rigenerazione patologica a tipo embrionale. Come i corpi di Jolly sono il tipico residuo della cromatina nucleare, così le granulazioni basofile per Ferrata sarebbero il residuo della paracromatina nucleare nel processo di scomparsa del nucleo in condizioni normali dell'embrione ed in condizioni patologiche nell'individuo adulto: esse, quindi, sono l'esponente di uno stato anemico più o meno pro-

fondo, in cui il meccanismo di maturazione degli eritrociti ritorna simile a quello che è nell'embrione.

Ma, ad onta di tutto ciò, resta ancora inesplicabile il fatto che questa forma atipica di rigenerazione debba aversi solo in alcune lesioni del sangue, e più specialmente in alcuni avvelenamenti, e più particolarmente in alcuni determinati periodi di questi avvelenamenti chè non sono neppure i periodi più gravi .E senza azzardar quì delle nuove ipotesi, che almeno per il momento non potrebbero essere suffragate, dirò come forse a ragione Askanazy, per non aver trovato emazie punteggiate nel midollo osseo di alcuni animali sperimentalmente intossicati con piombo, sospetta che queste granulazioni, pur essendo indice di forme giovanili, si formano solo per effetto di un plasma anormale quando gli eritrociti entrano nel sangue circolante.

Per Askanazy la granulobasofilìa rappresenta una modificazione della policromatofilìa; P. Schmidt, avendo osservato all'ultramicroscopio che le emazie policromatofile son costituite da finissimi granuli, crede di avere accertato il passaggio della basofilìa in policromatofilìa; e parecchi ritengono che nel saturnismo la granulobasofilìa sia spesso preceduta ed accompagnata da una spiccata policromatofilìa, che frequentemente si osserva nei preparati a secco colorati con colori basici di anilina. Secondo Naegeli la policromatofilìa ha lo stesso valore e gli stessi rapporti delle granulazioni basofile, ma in generale gli eritrociti policromatofili sono più abbondanti dei punteggiati.

Non sono. inoltre, rari nel saturnismo i normoblasti, i megaloblasti, i residui nucleari, i corpi di Howel-Jolly, i corpi anulari, le granulazioni basofile rosse; e mai mancano l'anisocitosi e la poichilocitosi. Con i metodi di colorazione vitale di Cesaris-Demel si osserva talora nei globuli rossi una sostanza granulofilamentosa, che è ancora oggetto di studio.

Rambousek non ha trovato per nulla modificata negli animali avvelenati con piombo la resistenza dei globuli rossi verso le soluzioni ipotoniche, mentre ha trovato diminuita la resistenza verso gli agenti emolitici chimici, come la soluzione centinormale di soda e la saponina. Recentissimamente Orbàn ha trovato che il piombo aumenta notevolmente la resistenza degli eritrociti.

La formola emoleucocitaria difficilmente si modifica nel saturnismo; ma talvolta sin dall'inizio della malattia si ha una lieve tendenza alla leucocitosi con aumento delle mastzellen e dei neutrofili e comparsa di forme irritative e di mielociti, che possono essere così abbondanti da far pensare ad una leucemìa midollare: essi sono l'esponente dell'irritazione degli organi emopojetici, specialmente del midollo osseo, sotto l'azione del piombo.

Kionka sospetta che il piombo faccia aumentare la coagulabilità intravitale del sangue e provochi così la formazione di trombi, alla quale egli attribuisce le alterazioni della sostanza grigia del midollo spinale ed i processi degenerativi dei diversi organi parenchimatosi.

Farmachidis ha visto che il piombo fa notevolmente aumentare la viscosità del sangue ma non quella del siero.

Grawitz in due casi di saturnismo e Becker in un altro caso hanno osservato l'anemìa perniciosa. Il Grawitz per i suoi due casi non fornisce dati sufficienti per stabilire la forma clinica ed i suoi eventuali rapporti con l'intossicazione saturnina. Becker invece nel suo caso esclude l'azione del piombo ed attribuisce l'anemìa ad una tubercolosi delle glandole mesenteriche, che, secondo Naegeli — il quale pure vide l'infermo —, sarebbe stata semplicemente una complicanza di una tipica anemìa criptogenetica del Biermer.

L'anemìa dei saturnini si stabilisce lentamente, è caratterizzata da una oligocromoemìa assai più cospicua della oligocitemìa, per cui il valore globulare è sempre inferiore assai al normale giacchè solo in occasione delle coliche si ha una deglobulizzazione rapida fino a raggiungere 1.400.000 globuli rossi, e sopratutto da eritrociti a granulazioni basofile e nucleati; i processi di rinnovazione globulare restano presso che normali.

Mercurio. — Alla stessa categoria del piombo bisogna ascrivere il mercurio tra i metalli pesanti. Anche il mercurio, negli avvelenamenti cronici, si fissa sopratutto sul sangue, ed allo stato di cloruro doppio di mercurio e sodio, in intima combinazione con la molecola albuminoidea, circola nell'organismo ed è trasportato dai leucociti in tutti gli organi. L'azione emolitica del mercurio è per parecchie vie dimostrata, quantunque Orbàn abbia recentemente sostenuto che il mercurio fa aumentare la resistenza degli eritrociti. Biondi prima e poi Giglioli hanno trovato quasi costantemente una notevole oligoglobulìa — tra 3.000.000 e 4.000.000 — preceduta da poliglobulìa transitoria nei casi gravi di idrargirismo cronico, ed il Giglioli ha anche trovato in questi casi un aumento della resistenza minima degli eritrociti, la quale indica una distruzione degli eritrociti più deboli, ed una diminuzione della resistenza media la quale indica un indebolimento *in toto* degli eritrociti. Anche l'emoglobina si trova sensibilmente diminuita, sempre però in rapporto alla oligoglobulìa, per cui, a differenza di ciò che è nel saturnismo, qui il valore globulare è quasi sempre presso che normale. Solo Agasse-Lafont e Heim, nei lavoratori di peli intossicati con nitrato acido di mercurio, hanno trovato una oligocromoemìa più cospicua dell'oligoglobulìa. Nei preparati a fresco e in quelli colorati si trova quasi sempre spiccata poichilocitosi e qualche globulo rosso nucleato. Nei preparati colorati è notevole: la presenza di eritrociti basofili constatata da Biondi, Giglioli, Romey, Gasperin; la frequenza degli eritrociti cromatofili filamento-granulosi e dei leucociti contenenti grosse zolle bleuastre col metodo Cesaris-Demel; ed infine un lieve aumento dei mononucleari secondo Agasse-Lafont e Heim o dei leucociti basofili secondo altri. Secondo Farmachidis il mercurio fa notevolmente aumentare la viscosità del sangue, ma non quella del siero.

Argento. — Gli stessi effetti del mercurio sul sangue ha l'argento secondo Agasse-Lafont, il quale mette in rilievo sopratutto la mononucleosi nei fotografi con argirosi professionale

Ma, dopo il piombo ed il mercurio, ben scarsa importanza hanno gli altri metalli pesanti.

Rame. — Il rame — che fu dapprima temuto come veleno potente e poi ritenuto del tutto innocuo in seguito ai lavori di Ranieri Bellini, Corso, Galippe, Cervello — quando è assorbito si trova nel sangue, secondo Kobert, come emolo rameico legato agli eritrociti; e per ciò è stato creduto capace, sopratutto da Binz e da Bernatzik e Vogl, di determinare una stato anemico, mentre Cervello lo crede un ematinico che fa aumentare l'emoglobina. Castronuovo invece nei cani vide che il rame non ha alcuna azione benefica sui poteri emopojetici, che a piccole dosi per via interna migliora la digestione e conseguentemente la crasi sanguigna; ma a dosi piuttosto alte disturba i processi digestivi e quindi deteriora la crasi sanguigna, e per via ipodermica induce una più o meno notevole deglobulizzazione. E Giudiceandrea ha confermato che le piccole dosi (4-5 centigrammi) di acetato di rame quotidianamente ripetute producono un aumento modico dell'emoglobina, uno più notevole degli eritrociti e forse anche uno leggiero dei leucociti.

Il Pollak ha riferito un caso di avvelenamento acuto per solfato di rame, in cui l'esame del sangue, eseguito dieci giorni dopo l'avvelenamento, dimostrò non solo una spiccata anemìa ma anche le note caratteristiche di attivissima rigenerazione del sangue: l'emoglobina era 20, gli eritrociti 1.292.000 con 3,5 % di normoblasti e 1,5 % di megaloblasti, i leucociti 62.000 con 8,3 % di mielociti e 18,5 % di mieloblasti. Invece Fernandez, in seguito alla somministrazione giornaliera di dosi terapeutiche di rame, ha notato un lieve aumento del tasso emoglobinico e del numero dei globuli rossi e bianchi; la leucocitosi era qualche volta preceduta da rapida leucopenìa, quando il rame era somministrato per via sottocutanea od endovenosa; la formola emoleucocitaria dimostrava un aumento dei polinucleati neutrofili ed anche, ma non costantemente, degli eosinofili.

Nichelio. — Del nichelio sappiamo che un giovane ventiquatrenne lavorante in nichelio, avendone ingoiato una certa quantità, presentò, oltre a coliche violente, un'anemìa di alto grado con notevole aumento del numero delle piastrine nel sangue.

Tra i metalloidi spetta il primo posto all'arsenico e al fosforo.

Arsenico. — L'arsenico è un potente ematinico, che agisce sugli organi emopojetici determinando una iperemìa, la quale stimola a maggiore attività gli organi stessi ed i tessuti e fa riprendere al midollo osseo, e forse anche agli altri organi emopojetici, l'aspetto e la funzione embrionali, per cui si ha poliglobulìa con eritroblasti e segni di rinnovazione midollare, come hanno constatato Bloch-Michel e Aubertin; mentre, come abbiamo già ricordato, l'idrogeno arsenicale distrugge gli eritrociti e trasforma la ossiemoglobina in metaemoglobina. Secondo Bettmann nello avvelenamento subacuto o subcronico sperimentale per arsenico, provocato iniettando quotidianamente per alcune settimane 4-6 milligrammi di arsenito di sodio nella vena mar-

ginale dell'orecchio dei conigli, si ha una discreta diminuzione della emoglobina e più ancora degli eritrociti, senza alcuna alterazione morfologica dei globuli rossi, i quali per altro presentano una policromatofilìa che in proporzioni limitate non manca quasi mai anche nel sangue di conigli normali: le alterazioni ematiche dell'arsenicismo sarebbero quindi esclusivamente quantitative e non qualitative. Biondi ha trovato leucociti sudanofili negli animali avvelenati con arsenico. Heiborn, Silbermann e Heinz hanno visto aumentare la coagulabilità intravitale del sangue nell'avvelenamento per arsenico, ed hanno trovato trombi di piastrine in diversi vasi capillari. H. Meyer ha trovato diminuiti l'alcalinità e l'acido carbonico del sangue nell'avvelenamento per arsenico. Farmachidis ha trovato leggermente aumentata la viscosità del sangue.

Fosforo. — Ma dal punto di vista delle alterazioni del sangue il fosforo ha assunto maggiore importanza dell'arsenico da che nello studio del fosforismo cronico si è usciti dalle pastoie della necrosi fosforica, la quale costituisce solo il fatto ultimo e più grave. Si è visto, anzi, per opera sopratutto del Biondi, che i primi sintomi del fosforismo cronico riguardano il sangue. Nel sangue degli individui avvelenati cronicamente per fosforo il Biondi ha visto comparire polinucleati con numerose fini granulazioni sudanofile, che sono più grosse nei mononucleati ove si trovano assieme a blocchi di sostanza colorata metacromaticamente col brillantcresylblau, e negli eosinofili vanno man mano sostituendo tutte le granulazioni acidofile; il Biondi ha visto il numero dei leucociti sudanofili raggiungere perfino il 21 % in rapporto sempre con la gravità dell'intossicazione, e crede che in assenza di altre cause che possano spiegare questo speciale reperto, esso costituisca un manifesto sintoma precocissimo di un avvelenamento che non si traduce ancora con altri segni definiti.

Il Biondi calcola che nelle fabbriche di fiammiferi metà circa degli operai presenta segni ematologici di fosforismo cronico, mentre solo nel 8,8 % si ha la necrosi fosforica; e la stessa frequenza di alterazioni ematiche posso assicurare io di aver trovato, assieme al dottor Collarile, in alcune ricerche fatte sugli operai addetti alle fabbriche di fiammiferi di Benevento, tra i quali è del tutto sconosciuta la necrosi fosforica.

Più tardi si hanno alterazioni profonde e vaste degenerazioni dei leucociti, che possono apparire carichi di gocce di grasso, come ha osservato C. Tommasi-Crudeli e come ho visto anch'io in alcuni cani intossicati in modo acuto; ma allora siamo in un periodo assai inoltrato dell'avvelenamento, e l'individuo si trova già in preda ad una anemìa grave. Si hanno allora più cospicue modificazioni della formola emoleucocitaria. I leucociti, complessivamente, da prima — sebbene non costantemente — diminuiscono ad esclusive spese delle forme granulose, e poi aumentano di numero secondo Ragazzi e Pisarski; ed a questa leucocitosi, che segue ad una pregressa leucopenìa, pare che tenga dietro di nuovo leucopenìa secondo le osservazioni di Ragazzi; mentre Tonnini dice che in generale si ha leucocitosi, e che negli animali da esperimento l'aumento dei leucociti è

costante e rapido dopo ciascuna iniezione di fosforo anche in dosi lievi. Costantemente diminuiscono i linfociti ed i mononucleati in genere, come per i primi osservarono EINHORN e RAGAZZI; mentre aumentano notevolmente i polinucleari neutrofili. Gli eosinofili, che secondo RAGAZZI rapidamente e completamente scomparirebbero, aumenterebbero invece di numero secondo JAKSCH e GEORGES. Il RAGAZZI inoltre ha visto comparire numerose cellule poligonali come piastrelle di pavimento, a margini spesso accartocciati e con nucleo vescicoloso poco colorabile e quindi difficilmente distinguibile in mezzo ad un protoplasma scarsamente basofilo. Queste cellule endotelioidi, che il RAGAZZI non ha potuto classificare, compaiono abbondantissime nell'ultimo periodo che precede la morte. Esse, secondo TONNINI, sono tipici mononucleati un po' deformati per artificio di preparazione, i quali vanno aumentando col progredire dell'intossicazione, e si presentano con nucleo vescicoloso amblicromatico, secondo PAPPENHEIM, per effetto di cromatolisi, e poco appariscente perchè nell'avvelenamento da fosforo diminuisce generalmente l'elettività per i colori nucleari. Le ricerche del TONNINI, d'altronde, per quanto si riferiscano specialmente alla forma acuta e subacuta dell'avvelenamento da fosforo, dànno una formola emoleucocitaria assolutamente diversa da quella descritta dagli altri ricercatori. Secondo TONNINI, il quale, come abbiamo già notato, ha visto sempre aumentare i leucociti i grandi mononucleati le forme di passaggio e i polinucleati neutrofili da una parte, gli eosinofili ed i linfociti veri e proprî dall'altra costituiscono due gruppi distinti per il loro comportamento. I linfoleucociti ed i polinucleari neutrofili aumentano con l'aggravarsi delle condizioni dell'animale; e mentre i primi nelle fasi ulteriori dell'avvelanamento sono più grandi e a nucleo vescicoloso, i secondi presentano il nucleo molteplicemente segmentato ed i diversi segmenti nella maggior parte delle forme sono riuniti da ponti esilissimi di sostanza nucleare. Per contro, col peggioramento delle condizioni dell'animale, vanno progressivamente diminuendo i linfociti e gli eosinofili, e questi ultimi con notevolissima costanza scompaiono e ricompaiono rapidamente a seconda della reazione opposta dall'organismo al veleno, di modo che possono fornire un buon criterio per la prognosi. Spesso il TONNINI — come il PISARSKI — ha trovato le forme d'irritazione di TUERK, ma sempre in numero esiguo; spesso ancora, nella fase subacuta ed in numero notevolissimo nella fase acuta, le cellule di RIEDER, che aumenterebbero con l'aumentare del numero dei grandi mononucleari e permarrebbero in circolo sino alla morte dell'animale. Il TONNINI conclude che dal punto di vista ematologico il carattere speciale dell'avvelenamento per fosforo consiste in due fatti principali, e cioè: nella mancanza assoluta in circolo, in qualunque fase dell'intossicazione, di cellule immature; e sopratutto nel graduale aumento di forme atipiche e patologiche (cellule di RIEDER), che si accompagna con l'aumento dei grandi mononucleati e delle forme di passaggio in genere. Ora — continua il TONNINI — se noi consideriamo questa categoria di leucociti jalini non granulosi, cioè i linfoleucociti, come tipo cellulare indipendente dai linfociti e dai leucociti granulosi, secondo il concetto di PAPPENHEIM e di BANTI, potremo in questo caso mettere

in stretto rapporto le cellule di RIEDER con tali elementi, e pensare che il fosforo, mentre esercita un'azione leucolitica in genere, stimola gli elementi linfoleucocitici o meglio i loro progenitori (il linfoidocito di PAPPENHEIM o emocitoblasto di FERRATA o mieloblasto di NAEGELI) ad una proliferazione che ad un certo punto diventa atipica.

Se tutti concordemente ammettono che il fosforo è un veleno per i leucociti, è ben lungi l'accordo per quanto riguarda gli eritrociti. Negli avvelenamenti acuti e subacuti non raramente si trova aumentato, ed anche notevolmente aumentato, il numero dei globuli rossi, che ha raggiunto — ad esempio — i 6.800.000 in un caso di BADT e 8.650.000 in un caso di TAUSSIG. La poliglobulìa cessa ed è sostituita da oligocitemìa nello stato agonico, quando la resistenza dell'organismo è esaurita. Molti credono che questa poliglobulìa sia dovuta ad una concentrazione del sangue per effetto di vomiti abbondanti, tanto più che pare che la poliglobulìa non si abbia se non quando si produca il vomito. JAKSCH, invece, attribuisce questa policitemìa rubra ad irregolare distrubuzione degli elementi sanguigni nei varî territori vascolari; ed ORBÀN tira in campo un'aumentata resistenza degli eritrociti sostenuta pure da RAGAZZI. PISARSKI ha trovato spesso normoblasti; ed anche AUBERTIN ritiene che si tratti di una vera poliglobulìa per neoformazione, giacchè nei conigli intossicati acutamente con fosforo ha trovato iperplasìa midollare con splenomegalìa e trasformazione mieloide della milza.

Nell'avvelenamento cronico si hanno segni non dubbî di distruzione globulare. VOGEL ha visto in pochi giorni ridursi a meno della metà il numero dei globuli rossi ed il tasso emoglobinico nei cani trattati quotidianamente con piccole quantità di fosforo di 1-2 milligrammi; e presso che alle stesse conclusioni son giunti TIRMANN sperimentando sui gatti ed OTTOLENGHI. Ricerche più recenti, invece, negano queste variazioni quantitative degli eritrociti e specialmente la loro diminuzione, come escludono qualsiasi loro alterazione di forma e di struttura, e ritengono come ittero epatogeno quell'ittero da fosforo che GAGLIO e forse anche BIONDI considerano sempre come ittero ematogeno dovuto ad un'azione emolitica del fosforo. Le ultime ricerche sperimentali del TONNINI sull'avvelenamento acuto e subacuto da fosforo dimostrano prima un aumento degli eritrociti e poi una lieve diminuzione quando l'animale è prossimo alla morte, in coincidenza con la diminuzione della coagulabilità del sangue e della tendenza degli eritrociti a disporsi a pile di monete, senza rilevabili alterazioni qualitative, confermando così quanto aveva affermato CEVIDALLI. HEILBORN e SILBERMANN hanno trovato nell'avvelenamento acuto per fosforo trombosi vasali dovute ad aumentata coagulabilità intravitale del sangue. FARMACHIDIS e RAGAZZI hanno visto che il fosforo fa sensibilmente aumentare la viscosità del sangue ma non quella del siero. RAGAZZI ha trovato diminuita la resistenza elettrica sempre del sangue *in toto* e non del siero, per cui egli crede che questo aumento di viscosità sia dovuto ad aumento del numero dei globuli. H. MEYER ha trovata diminuita l'alcalinità e l'acido carbonico del sangue nell'avvelenamento per fosforo.

Di fronte a queste gravi alterazioni ematiche prodotte dal fosforo bianco, mi è sembrato assai importante studiare se e come agisce sul sangue il fosforo rosso, per la cui adozione nella fabbricazione dei fiammiferi ci siamo tutti qui strenuamente battuti, specialmente nel nostro penultimo Congresso con vivaci discussioni, delle quali l'eco non è pur anco spenta. Nessuno, che io sappia, ha fatto questo studio, forse un po' perchè tutti per tradizione ripetiamo in coro che il fosforo bianco è velenosissimo ed il rosso assolutamente innocuo, un po' per la grande difficoltà che s'incontra a procurarsi un po' di fosforo rosso. Dirò in un lavoro a parte come non si possa avere una soluzione iniettabile o ingeribile di fosforo rosso, per cui mi son dovuto servire di una emulsione oleosa, iniettando la quale non mi è stato difficile produrre avvelenamenti acuti e subacuti o cronici, nei quali ho constatato gravissime alterazioni del sangue. Già iniettando nei cani $^1/_2$-1 milligrammo di fosforo rosso per kg. di peso dopo qualche ora si hanno nel sangue numerosi leucociti sudanofili, come quelli che ha trovati Biondi nei cani trattati con fosforo bianco presso che alla stessa dose; e questi leucociti sudanofili persistono nel sangue per alcune ore, ed anche più a lungo quando l'iniezione di fosforo rosso si è già parecchie volte ripetuta o è stata più generosa, nel qual caso non manca nei leucociti l'apparizione di grosse zolle metacromaticamente colorate col brillantcresylblau. Inoltre il numero dei leucociti aumenta notevolmente: sopratutto aumentano i polimorfonucleati, mentre relativamente diminuiscono i mononucleati. Diminuisce sensibilmente il numero degli eritrociti, e più ancora il tasso emoglobinico ed il valore globulare. Con dosi assai alte — 1-2 centigrammi di fosforo rosso per kg. di peso dell'animale — si hanno press'a poco queste stesse alterazioni ematiche, più intense e più rapide, leucociti carichi di grasso, polimorfonucleosi spesso preceduta da leucopenìa, forte distruzione globulare spesso preceduta da aumento del numero degli eritrociti, più o meno numerosi eritrociti nucleati, e finalmente anche la morte dell'animale. Il fosforo rosso, dunque, è ben altro che innocuo. E si consideri che le gravi alterazioni ematiche da me constatate si sono ottenute usando per iniezione una emulsione di fosforo rosso, che non è certo la forma più adatta per un sicuro rapido e completo assorbimento; più grave certamente saranno le conseguenze quando il fosforo venga introdotto per via orale, e sciogliendosi nell'acido cloridrico e nei grassi dello stomaco nonchè nella bile, trova le migliori condizioni per essere assorbito. Molt'acqua, quindi, dovremo mettere nel vino dell'entusiasmo che si accese per la sostituzione del fosforo bianco col rosso, e dopo di esserci creduti giunti in salvo con la famosa Convenzione di Berna, chi sa... che non ci dovremo rifar da capo!

Antimonio. — Nell'avvelenamento per antimonio il fatto più concordemente ammesso è l'anemìa: anemìa lieve secondo Oliver, anemìa grave e cachessìa secondo Eulenberg. Biondi e Galassi hanno trovato leucociti sudanofili negli animali avvelenati con antimonio. Schrumpf e Zabel rilevano sopratutto la diminuzione della coagulabilità del sangue, la leucopenìa e una notevole eosinofilìa. Io ho fatto eseguire dal capitano dott. Scalia delle ricerche su alcuni operai del-

l'arsenale di artiglieria di Napoli addetti alla fabbrica di pallottole contenenti antimonio: nella totalità dei casi egli ha riscontrato le note di un'anemìa semplice più o meno grave senza alcun reperto speciale, quindi diminuzione del tasso emoglobinico, diminuzione del numero dei globuli rossi, anisocitosi di grado non molto cospicuo, lievissima leucocitosi. H. Meyer anche nell'avvelenamento per antimonio, come in quello per fosforo e per arsenico, ha trovato diminuita l'alcalinità e l'anidride carbonica del sangue.

Molti agenti plasmotropici troviamo nei preparati della serie organica, sopratutto tra quelli che abbiamo già considerati come metaemoglobinizzanti. Mentre assolutamente plasmolitico è il benzolo, sono eminentemente plasmotropici il nitrobenzolo ed il dinitrobenzolo.

Nitrobenzolo. — Nell'avvelenamento acuto il nitrobenzolo, come l'anilina ed altri veleni metaemoglobinizzanti, fa aumentare la viscosità del sangue che assume un aspetto piceo, fa diminuire di molto l'emoglobina che arriva fino a 40, e più ancora i globuli rossi che si riducono perfino al di sotto del milione e quindi con un valore globulare superiore all'unità, mentre compaiono eritrociti policromatofili frammentati e nucleati, ed i leucociti aumentano considerevolmente fino ad oltre 60,000 con molti mielociti. Nei casi di avvelenamento cronico di Ehlich e Lindenthal, Waledinsky, Malden, Biondi, E. Meyer, Gerhardt e Massini si è trovata notevole diminuzione del tasso emoglobinico ridotto fino a metà, alcuni eritrociti con granulazioni centrali e periferiche più intensamente colorate con l'eosina, molti normoblasti e pochi megaloblasti; e sperimentalmente nei conigli, per un avvelenamento che durava 24 ore o più, Heinz ha trovato forme degenerative tipiche di eritrociti, i quali mostravano un granulo fortemente rifrangente e colorato in giallo, che per lo più si trovava alla periferìa e spesso anche era unito al corpo dell'eritrocito per un esile picciuolo, si colorava vivamente col violetto di metile in soluzione salina, e perciò era da considerarsi come parte protoplasmatica morta.

Dinitrobenzolo. — Queste stesse alterazioni, ma più rapidamente, si sono avute col dinitrobenzolo nelle esperienze di Huber e Heinz sui conigli. La leucocitosi, osservata sopratutto da E. Meyer e da Gerhardt e Massini, spesso manca nelle forme croniche, mentre è frequente nelle forme acute, e per lo più è costituita da neutrofili con pochi mielociti: in un caso di Gerhardt si avevano 22.400 leucociti neutrofili con 2,7 % di mielociti. Massini attribuisce la leucocitosi alla rapida distruzione di eritrociti.

Veleni plasmolitici. — Tra i veleni ematici plasmolitici bisogna annoverare sopratutto l'idrogeno arsenicale ed il solfuro di carbonio.

Idrogeno arsenicale. — L'idrogeno arsenicale — secondo le ricerche di Coester, Eitner, Crone, Gulewitsch, Maljean, Scickhardt, Stadelmann, Rabuteau, Storch, Trost, Waechter, è il

tipo dei veleni emolitici. Un animale, che sia esposto per alcune ore ad inalare idrogeno arsenicale, non presenta altri fenomeni se non quelli che si riferiscono ad una intensa dissoluzione di eritrociti, la quale, se non determina rapidamente la morte per asfissìa interna, produce intensa colorazione rossa dei siero di sangue, emoglobinuria — talvolta anche metaemoglobinuria ed ematinuria —, aumento di pigmenti biliari, ispessimento della bile, ittero, feci intensamente colorate, fegato grosso e dolente, ingrandimento della milza, alterazioni secondarie del rene, e facilmente la morte per tutte queste alterazioni organiche secondarie. Joachim ha studiato le alterazioni morfologiche del sangue nell'avvelenamento per idrogeno arsenicale. Egli ha trovato anzitutto forte riduzione del contenuto emoglobinico e del numero degli eritrociti, fino ad arrivare rispettivamente a 16 per l'emoglobina e a 710.000 per i globuli rossi. È notevole il fatto che nei primi giorni dall'avvelenamento Joachim ha potuto trovare 62 di emoglobina e 2.130.000 globuli rossi, per un forte contenuto emoglobinico del siero di sangue, che mentiva così un valore globulare di 1,5, il quale si abbassò poi nei giorni consecutivi. I leucociti erano fortemente aumentati di numero, e Joachim paragonava questa leucocitosi alla leucocitosi post-emorragica. Egli ha trovato anche nei leucociti i comuni fenomeni degenerativi, la comparsa di pseudolinfociti neutrofili, la formazione di vacuoli nel leucoplasma. Tutte le diverse specie di leucociti erano proporzionalmente aumentate; ma quando, in un secondo periodo, alla leucocitosi succedeva la leucopenìa, diminuivano sopratutto i polinucleati, i quali si riducevano perfino a 26 %. Sensibilmente abbondanti erano gli eosinofili, che quasi raggiungevano il 10 per cento; e comparivano i mielociti, pur mantenendosi sempre al di sotto di 2,5 %. Singolare è stata un'abbondante inondazione di eritroblasti, la cui curva procedeva quasi in antitesi a quella degli eritrociti per una reazione del midollo osseo di fronte alla grave distruzione di globuli sanguigni, come dimostrava anche la comparsa di granulazioni basofile e di policromatofilìa dell'eritroplasma.

L'idrogeno arsenicale, secondo Silbermann, fa aumentare la coagulabilità del sangue nei vasi; e secondo Kraus fa anche diminuire l'anidride carbonica e l'alcalinità del sangue. L'ipoalcalescenza è in parte dovuta a difetto di ossigeno e conseguente aumento di acido lattico, come ho già detto parlando dell'ossido di carbonio; in gran parte anche dovuta ai prodotti di distruzione degli eritrociti e sopratutto alla lecitina che dà come prodotto di scissione l'acido fosfoglicerico.

Idrogeno antimoniale. — La stessa azione emolitica dell'idrogeno arsenicale, ma meno intensa, ha l'idrogeno antimoniale.

Solfuro di carbonio. — L'azione anemizzante del solfuro di carbonio, tanto usato nelle industrie come solvente dei grassi sopratutto nelle fabbriche di saponi e di caoutchouc, è stata per parecchio tempo misconosciuta, sia perchè nell'avvelenamento per solfuro di carbonio abitualmente prevalgono i fenomeni nervosi ed il Lewin ha potuto constatare l'assenza di qualsiasi alterazione del sangue, sia perchè il solfuro di carbonio è un veleno ematico più potente per gli animali

inferiori anzi che per l'uomo. È per ciò che PICHLER potette concludere che il solfuro di carbonio non altera gli eritrociti dell'uomo, mentre WESTBERG rinveniva cospicua distruzione globulare, poichilocitosi, sangue laccato e modificazione dello spettro dell'emoglobina nei gatti che aveva sottoposti ad avvelenamento cronico per solfuro di carbonio. Secondo HAUPT il solfuro di carbonio dissolve abbondantemente i globuli rossi; fa diminuire l'emoglobina, la quale, disciolta nel siero, è trasportata dai leucociti eosinofili nel midollo osseo; non trasforma l'ossiemoglobina in metaemoglobina, anzi al contrario trasforma la metaemoglobina in ossiemoglobina. È così che JAKSCH, DELPEK, LANDENHEIMER accennano solo genericamente all'anemìa più o meno grave che si osserva negli operai addetti alle fabbriche di caoutchouc, e che JAKSCH attribuisce allo sfacelo dei globuli rossi del sangue per l'assorbimento di solfuro di carbonio e per le enteriti frequenti da questo provocate. Ricerche più precise sono state fatte dal CENCI, il quale ha potuto clinicamente e sperimentalmente dimostrare come le emanazioni continue, sia pur leggere, di solfuro di carbonio determinano nel sangue uno stato di oligocromoemìa ed oligocitemìa con sensibile riduzione del valore globulare; e, per il fatto che l'alcalinità del sangue si trova diminuita negli individui esposti ad inalare solfuro di carbonio, egli pensa che questo veleno, oltre ad essere emolitico, agisce anche per lo meno rallentando, se non modificando, il ricambio materiale dei tessuti, che è in diretto rapporto con la reazione del plasma sanguigno. L'aumento della resistenza minima e sopratutto della resistenza massima degli eritrociti inducono il CENCI a paragonare l'anemìa da solfuro di carbonio all'anemìa semplice delle giovanette, in cui si ha una diminuzione della coesione del reticolo protoplasmatico delle emazie ed un'aumento della densità del protoplasma, assieme ad una attiva azione riparatrice degli organi formatori del sangue; per cui SACCONE ha potuto trovare nel sangue di conigli avvelenati con solfuro di carbonio abbondanti eritrociti, nei quali con la colorazione vitale la sostanza reticolo-filamentosa si colora in bleu e quella granulare in rosso-violaceo. Dalle osservazioni microscopiche del sangue, previa esposizione ai vapori di solfuro di carbonio, ossigenazione in perossido di idrogeno e colorazione, il CENCI deduce che il solfuro di carbonio ha un'azione chimica sull'emoglobina, unendosi con essa in un composto assai più stabile dell'ossiemoglogina. Il CENCI infine nega che il solfuro di carbonio ritardi la coagulazione del sangue, come era stato ammesso da KRAUS. Secondo HAUPT il solfuro di carbonio produce iperleucocitosi.

Acido solforoso. — L'acido solforoso e i solfiti hanno pure azione emolitica, e, inoltre, secondo KIONKA, fanno aumentare la coagulabilità intravitale del sangue.

Zinco. — Sperimentalmente nei polli, MARAMALDI AMORE e FALCONE trovarono che lo zinco produce ipoglobulìa e leucocitosi. Per MARAMALDI l'azione tossica dello zinco si esplica principalmente sulla crasi sanguigna, producendo rapido ed intenso dissolvimento degli eritrociti, donde emoglobinuria.

Sono anche plasmolitici alcuni composti aromatici, che in parte abbiamo già considerati tra i veleni metaemoglobinizzanti.

Benzolo. — Energico plasmolitico è il benzolo, che è largamente usato nelle fabbriche di caoutchouc. SANTESSON ha notato lo stato anemico dei fabbricanti di caoutchouc avvelenati col benzolo; MOHR in una dozzina di operai intossicati per la fabbricazione del benzolo e dei suoi composti ha trovato anisocitosi, frammentazione e degenerazione emoglobinemica di molti eritrociti, e parecchi globuli rossi nucleati; DOBENDORF in due fabbricanti di gomma ha trovato notevole riduzione del tasso emoglobinico e del valore globulare, e presenza di pigmento bruno negli eritrociti nel plasma sanguigno ed in alcuni leucociti; BARKER in tre casi di avvelenamento per benzolo — dei quali due mortali — in ragazze quattordicenni, che da 4-5 mesi in una fabbrica di scatole di stagno maneggiavano caoutchouc sciolto in benzolo, ha trovato porpora emorragica con emorragia delle mucose e della retina, leucopenìa che da 1280 globuli bianchi scese perfino a 140 prima della morte con relativa diminuzione dei polinucleati ed aumento dei mononucleari, emoglobina ridotta ad 8-15, eritrociti 640.000 con anisocitosi ma senza poichilocitosi e senza alcuna forma rigenerativa; SIMONIN in un caso d'intossicazione accidentale per ingestione di benzina ha trovato una leucocitosi moderata con prevalenza dei polimorfonucleati e 25 % di eosinofili. Queste osservazioni hanno dato la spinta allo studio dell'azione del benzolo sul sangue, sopratutto in vista di una possibile utilizzazione della sua azione leucolitica nella cura della leucemìa. E così ORBÀN ha dimostrato che esso fa diminuire la resistenza dei globuli rossi; e sopratutto SELLING — dopo che LANGLOIS e DESBOUIS ebbero inutilmente tentato di fare agire direttamente i vapori di benzolo sul sangue — iniettando sotto cute il benzolo misto a parti eguali con olio di ulive, ha potuto stabilire che il benzolo è un potente leucotossico; che, oltre i leucociti, distrugge anche le cellule parenchimatose degli organi emopojetici; che il tessuto mieloide ne è più danneggiato del linfadenoide; che in ordine crescente di resistenza contro il benzolo sono le cellule giganti, gli eritroblasti, i grandi linfotici, i polinucleati anfofili, i piccoli linfociti, i quali sono i più resistenti e acquistano un'importanza speciale nella rigenerazione, in quanto che si trasformano in grandi linfociti, che poi si differenziano in eritroblasti granulociti e megariociti.

Acetone. — E press'a poco come la benzina agisce un miscuglio di acetone e acetato d'amile, ai cui vapori sono esposti i perforatori di pellicole da cinematografo, nei quali si ha notevole eosinofilia.

Sono anche plasmolitici l'acido pirogallico e l'acido picrico, che hanno larga applicazione nelle industrie.

Acido pirogallico. — L'acido pirogallico è un agente metemoglobinizzante e plasmolitico. Esso provoca intensa emoglobinuria e lascia vedere nel sangue numerose ombre e frammenti di eritrociti di tutte

le forme e grandezze, nonchè, secondo MAZZOTTO, poichilociti ed eritrociti a pieghe e a cappuccio. I globuli bianchi, nell'avvelenamento da acido pirogallico, sono abbondanti, assai chiari, levigati ai margini, talvolta leggermente granulosi o spinosi ed impregnati di una sostanza gialla derivante dal pigmento ematico. SILBERMANN nell'avvelenamento da acido pirogallico ha trovato aumentata la coagulabilità intravitale del sangue, donde trombosi vasali. KRAUS, FODERÀ e RAGONA hanno trovato diminuita l'anidride carbonica e l'alcalinità del sangue, per effetto della deficienza di ossigeno che fa aumentare l'acido lattico, e per i prodotti di distruzione degli eritrociti, dai quali deriva la lecitina e quindi l'acido fosfoglicerico. BORODOULINE, avvelenando cronicamente gli animali con pirogallolo, ha ottenuto una vera anemìa perniciosa progressiva.

Acido picrico. — Ci manca qualsiasi notizia sull'azione dell'acido picrico sui globuli rossi dell'uomo; ma nei cani e nei conigli, secondo ERB, esso dissolve abbondantemente i globuli rossi che spesso presentano granuli gialli verso i margini, e quindi fa sembrare aumentato il numero dei globuli bianchi. RYMSZA, che ha studiato l'azione dell'acido picrico specialmente nel gatto, ha trovato in primo tempo eritrociti a contorno irregolarmente punteggiato ed anche spinoso; e più tardi notevole aumento dei leucociti, molti granuli liberi che sembravano prodotti di distruzione dei globuli rossi, e finalmente particelle di sostanza colorante bruno-rossa o bruno-gialla sia libere nel plasma sia incluse nei leucociti.

Aniuina. — Meno intensa è l'azione emolitica dell'anilina. Nei conigli avvelenati con l'anilina HEINZ ha trovato negli eritrociti granulazioni colorabili in azzurro col violetto di metile in soluzione clorurato-sodica. Anche nei conigli ROMEY ha trovato che prima compaiono eritrociti con sostanza cromatofila non fissabile con i metodi ordinarî (*A* e *B* di CESARIS-DEMEL) con corrispondente numero di policromatofili nei preparati a secco, poi emazie granulose corrispondenti con un numero maggiore o minore di policromatofili alle emazie colorabili a fresco, poi eritroblasti basofili; e, progredendo l'avvelenamento, prima scompaiono o diminuiscono notevolmente gli eritroblasti, poi le emazie basofile, poi gli eritrociti contenenti sostanze *A* e *B* di CESARIS-DEMEL. Nei gatti KUNKEL trovò eritrociti mammellonati dalla cui superficie si staccavano dei granuli, e più tardi ombre ed ammassi di granuli: il numero dei leucociti era aumentato, mentre era fortemente ridotto quello degli eritrociti. Pure nei gatti ENGELHARDT trovò zolle di pigmento bleu-nero nel sangue, ed anche abbondantemente nel fegato, nella milza e nelle urine; come le ha trovate TREITENFELD nell'avvelenamento per toluidina. Nell'avvelenamento acuto SILBERMANN ha trovato trombosi vasale per aumento della coagulabilità intravitale del sangue.

E tralascio di dire di tante altre sostanze plamolitiche di raro uso nelle industrie, o pericolose esclusivamente nella industria chimica: la toluilendiamina, l'etere amidobenzoico, l'amidofenolo, l'an-

tifebbrina, la fenilidrazina, l'acetilfenilidrazina, la diacetilfenilidrazina, l'antitermina, l'agatina, la glicerina, i saponi, la solvina, gli acidi biliari, la saponina, la sapotossina, la senegina, la ciclamina, la saporubrina, la sarsaponina, la smilasaponina, la parillina, la melantina, la digitonina, la fallina, la canadina, la cefalantina, l'estratto etereo di felce maschio, l'acido della scilla e della poligala, il veleno delle api e di diversi serpenti.

CONCLUSIONI

Noi abbiamo così passato rapidamente in rassegna le principali lesioni del sangue, che possono aversi per effetto del lavoro. Ora da questa sommaria disamina chiaramente appare come nessuna vera e propria malattia — intesa come speciale e caratteristica entità anatoma-clinica — del sangue possa aversi per effetto del lavoro. Questo però può ben esser causa di molte e svariate e gravi alterazioni del sangue, che sono parte sempre integrante, e più o meno importante, della sintomatologia di molte malattie professionali, di cui talvolta costituiscono anche la manifestazione più precoce.

Se noi ci rifacciamo un po' su queste alterazioni del sangue analiticamente descritte in rapporto alle cause diverse dipendenti dal lavoro, e consideriamo anche tutte quelle altre che possono aversi per cause varie indipendenti dal lavoro, vediamo che per tre meccanismi diversi può alterarsi la crasi sanguigna: per sottrazione di globuli (spoliazione sanguigna), per alterazione o distruzione di globuli, per insufficienza quantitativa o qualitativa della produzione e della rigenerazione dei globuli (anematopojesi o agenesìa ematica).

Le anemìe da sottrazione di sangue non ammettono che una causa sola — la emorragia —; ed appunto perchè hanno una causa unica non presentano note caratteristiche, che facciano distinguere l'origine o la natura della causa: così l'emorragìa può bene avere una origine professionale, ma questa speciale origine nessun carattere particolare conferisce all'anemìa che ne consegue. Nè possono avere importanza professionale le malattie emorragipare: emofilìa, porpora, scorbuto, ulcera, ecc.

L'importanza maggiore per noi spetta alle anemìe per alterazione o distruzione globulare, quali si hanno nelle infezioni batteriche, nelle elmintiasi (anchilostoma, botriocefalo); e specialmente — nel campo della patologia professionale — nelle intossicazioni. Le variazioni numeriche dei globuli prodotte dalle diverse sostanze tossiche sono sempre ed in ogni caso evidenti. Ma per quanto riguarda le modificazioni strutturali, se per i globuli bianchi possiamo senz'altro ammettere che esse sono la conseguenza diretta dell'azione tossica, non possiamo dire senza riserve lo stesso per i globuli rossi; giacchè se alcuni autori, e specialmente il Grawitz, vedono nelle alterazioni morfologiche che presentano i globuli rossi del sangue nelle intossicazioni l'effetto dell'azione propria diretta del veleno; i più vedono in esse solo l'effetto indiretto dell'avvelenamento e considerano generalmente

queste alterazioni, per lo meno la policromatofilìa e la punteggiatura basofila — allo stesso modo della presenza del nucleo, che pure è abbastanza frequente in questi avvelenamenti —, come caratteristiche di globuli giovani derivanti da alterazioni del midollo osseo. Possiamo ben dire che non ancora conosciamo le alterazioni tossiche dei globuli rossi, e solo la poichilocitosi e le forme spinose possono ritenersi come segni sicuri di degenerazione, mentre tutte le altre modificazioni morfologiche dipendono da cattiva eritropojesi del midollo osseo.

E ci riduciamo così al terzo meccanismo di produzione delle anemìe, quello della insufficienza quantitativa o qualitativa della produzione o della rigenerazione globulare per alterazione degli organi emopojetici, del tessuto mieloide o linfoide, come comunemente avviene nei mielomi, nei linfomi, nelle adenopatie strumose o sifilitiche, nella linfadenìa, nelle diverse splenomegalìe. Molti veleni professionali — e specialmente il fosforo, l'arsenico, il piombo, il benzolo ecc. — alterano manifestamente gli organi emopojetici e particolarmente il midollo osseo. Ma bisogna inoltre qui ricordare tutte le cause di debilitamento generale, che ostacolano o comunque disturbano la funzione emopojetica — inanizione, privazioni, miseria, cattiva igiene dell'alimentazione e dell'abitazione, ecc. — e che sono principalmente comuni e gravi nella classe operaia.

Da tutto ciò che precede due concetti generali a me sambrano legittimamente scaturire:

1° da un lato la grande importanza delle alterazioni del sangue nel campo della patologia professionale, importanza che loro deriva sia dalla grande frequenza con la quale esse si trovano nella maggior parte delle malattie professionali, sia dalla precocità del loro apparire per cui segnano il primo inizio del male, sia dal loro rapporto col progresso della malattia e quindi anche con l'effetto della cura e il decorso della guarigione;

2° dall'altro lato la mancanza di qualsiasi specificità nelle alterazioni globulari, che son quelle comuni a tanti processi morbosi diversi, mentre sono assolutamente caratteristiche le modificazioni qualitative dell'emoglobina.

L'interesse degli studi ematologici è quindi di primaria importanza per i cultori della patologia professionale; e la mia modesta relazione avrà ottenuto il più ambìto premio se sarà valsa a dar nuova spinta a questi studii.